

# FARMACOVIGILANZA

La farmacovigilanza si preoccupa di tutti gli aspetti dell'uso delle medicine che hanno conseguenze riguardo la sicurezza, l'efficacia e l'uso appropriato.

I problemi correlati ai medicamenti hanno una varietà di cause differenti, che vanno dagli effetti avversi e dalle interazioni, all'inefficacia, all'uso inappropriato, alla contraffazione, alla dipendenza e all'avvelenamento.

**Fra l'uso appropriato e l'uso sbagliato o eccessivo dei medicamenti esiste una vasta area grigia di uso subottimale, che può ridurre la sicurezza.**

Con il termine **Farmacovigilanza** si definisce la scienza che si propone di valutare il rischio connesso all'assunzione dei farmaci e di monitorare l'incidenza degli avventi avversi (ADR: Adverse Drug Reactions) (Definire il profilo tossicologico)

**Gli obiettivi principali sono:**

- 1) individuare più rapidamente possibile nuove ADR
- 2) migliorare ed ampliare le informazioni su ADR sospette o già note
- 3) valutare i vantaggi di un farmaco rispetto ad altri o su altri tipi di terapia
- 4) diffondere le informazioni acquisite per rendere più corretta e adeguata la pratica clinica

- Contribuisce talvolta ad identificare nuove indicazioni terapeutiche
- Contribuisce ad individuare strategie di risparmio economico con evidenziazione dell'enorme spreco di risorse per curare le ADR
- Gli studi sottolineano che buona parte delle ADR sono prevedibili e quindi potenzialmente evitabili

Per tradizione la farmacovigilanza si interessa principalmente degli effetti avversi dei farmaci. Gli effetti avversi sono di norma raggruppati tutti insieme, in elenchi, formulari o libri come se essi fossero un gruppo più o meno uniforme di malattie correlate, come le infezioni virali o le malattie reumatiche. **Al contrario, le malattie iatrogene costituiscono un gruppo estremamente ampio ed eterogeneo di lamentele, sintomi, disordini e sindromi, tutti accomunati da un solo fatto, e cioè che ad un dato momento un farmaco ha svolto un ruolo, diretto o indiretto, nella loro genesi.**

Trenta anni or sono l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha definito una *reazione avversa da farmaco* come **"un evento che è nocivo e non intenzionale che insorge a dosi normalmente usate nell'uomo"**.

In questa definizione la **"dose normale"** distingue le reazioni avverse dagli avvelenamenti, mentre il farmaco che causa la reazione è scartato. La colite durante una terapia con antibiotico può ben essere una reazione avversa al farmaco, anche se è causata da una tossina batterica identificata.

Un *effetto collaterale* è "un effetto farmacologico diverso da quello voluto" e un *evento avverso da farmaco* è "un evento nocivo non voluto che occorre durante una terapia farmacologica" che può o non essere connesso al farmaco.

La [tabella I](#) riporta la definizione internazionalmente accettata della suddetta terminologia.

In molti pazienti tuttavia la relazione fra una reazione avversa ed il farmaco resta incerta e in farmacovigilanza *il caso segnalato viene di solito e caratteristicamente definito come sospetta reazione avversa da farmaco.*

## Tabella I. Definizioni

### Effetto collaterale

Qualsiasi effetto non intenzionale di un medicamento che insorga a dosi normalmente impiegate nell'uomo e che sia correlato alle proprietà farmacologiche del medicamento.

### Evento avverso

Qualsiasi evenienza medica non voluta che può comparire durante un trattamento con un farmaco, ma che non necessariamente abbia una relazione di causalità con il trattamento stesso.

### Reazione avversa

Una risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avviene a dosi che normalmente sono usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia o che insorga a seguito di modificazioni dello stato fisiologico.

### Reazione avversa inaspettata

Una reazione avversa, la cui natura o gravità non è riportata nella scheda tecnica o nella autorizzazione rilasciata per la commercializzazione o che sia inaspettata in base alle caratteristiche del farmaco.

Tabella I. Definizioni (segue)

**Reazione avversa o evento avverso serio:**

Qualsiasi evento spiacevole che per qualsiasi dose possa:

- 1) mettere in pericolo la vita
- 2) richieda ospedalizzazione o prolunghi la degenza
- 3) causi persistente o significativa invalidità
- 4) abbia un effetto teratogeno sul feto

Tuttavia, una "dose normalmente usata nell'uomo" è una nozione meno chiara di quanto sembra.

In molti pazienti, andati incontro a reazione avversa, la quantità di farmaco assunta, sebbene al di sotto di quella massima raccomandata, era troppo alta, a causa di una ridotta escrezione o per altre ragioni. Risposte inaspettate possono avvenire quando un medicinale non è assunto secondo le istruzioni per l'uso o in base ad una aspettativa sbagliata (per esempio a causa di una informazione non realistica).

**Effetti avversi, uso inappropriato ed avvelenamento** sono tutti esempi di problemi connessi ai farmaci, dove l'interazione fra un paziente ed un farmaco ha portato, per una ragione o per un'altra, ad un risultato svantaggioso per il paziente o per la comunità.

Oltre ad effetti avversi, i farmaci possono determinare una grande varietà di problemi, che variano dalla **efficacia all'avvelenamento**, dalla **contraffazione all'errore di somministrazione**. Una recente ricerca ha confermato che tali problemi sono una causa importante di morbidità, ospedalizzazione e addirittura di mortalità.

Studi per determinare ciò possono essere difficili da confrontare o estrapolare a causa delle differenze nelle definizioni o nel disegno. Sulla base di criteri farmacologici, patologici ed epidemiologici possono essere individuati un certo numero di categorie di problemi farmaco-correlati.

Queste categorie possono essere elencate in uno schema integrato di classificazione, come mostrato nella [Figura I](#).



# Figura 1. I problemi farmaco-correlati



In questa tabella i problemi connessi alla dose sono posti in alto e quelli indipendenti dalla dose in basso. Gli effetti avversi che possono insorgere durante un uso appropriato di un farmaco sono posti a destra e quelli da un uso non appropriato a sinistra. La distinzione fra queste categorie non è sempre così netta, tuttavia, e nella pratica i problemi farmaco-correlati possono avere aspetti di più di una di queste categorie

- **Effetti avversi**

- Una varietà di meccanismi farmacologici, immunologici, metabolici o genetici possono essere alla base dello sviluppo di effetti avversi dei medicinali e, similmente, le loro manifestazioni cliniche sono estremamente diverse e variabili.
- Nonostante siano svariate per forma, si possono raggruppare 3 principali gruppi di reazioni avverse, che spesso sono definite come tipo **A, B e C**

# Classificazione delle ADR

- Da un punto di vista clinico è difficile classificare tutte le reazioni avverse dei farmaci, poichè il loro numero è elevato conseguenza dei differenti meccanismi farmacologici, immunologici, metabolici o genetici
- Dal momento che non è possibile che il medico memorizzi tutti le diverse tossicità per i diversi farmaci, è più razionale inquadrare l'effetto indesiderato sulla base del meccanismo responsabile.
- In base a questo criterio le ADR possono essere suddivise in:

**A) Reazioni Avverse di Tipo A dovute al farmaco, alla normale azione farmacologica**

**B) Reazioni Avverse di Tipo B dovute alla reazione del paziente**

- **Effetti avversi di tipo A. Azione del farmaco.**

Gli effetti di tipo A sono effetti avversi nel vero termine della parola. Essi sono però anche azioni farmacologiche. **La differenza essenziale è che non sono voluti.**

- Esempi sono rappresentati dalla costipazione durante l'uso della morfina come analgesico o dalla sedazione prodotta da un ipnotico.
- **Senza dubbio, le reazioni di tipo A sono quelle più frequenti.**
- **Esse sono dose-dipendenti:** ciò significa che sono più frequenti e più gravi quando vengono assunte dosi più elevate ([Tabella II](#)).
- Esiste spesso una precisa relazione temporale fra esposizione al farmaco ed effetto, in accordo alle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche della molecola.

# ADR di tipo A

- Consistono in un' esagerata, ma per altri versi normale, azione di un farmaco assunto a dosi terapeutiche
- Sono reazioni prevedibili sulla base del meccanismo d'azione del farmaco
- Sono dose dipendenti e raramente mortali sebbene l'incidenza e la morbilità possano essere anche elevate
- Sono reazioni piuttosto comuni, in gran parte evitabili utilizzando dosaggi adattati per singolo paziente (generalmente più bassi)
- Possono essere reazioni dovute ad una attività farmacologica secondaria su target molecolari diversi da quelli terapeutici

- **Effetti avversi di tipo A. Azione del farmaco.**
- **A causa della loro natura farmacologica, gli effetti di tipo A sono facili da studiare in maniera comparativa (Tabella III).**
- I trial clinici danno informazioni sulla efficacia e tollerabilità; quest'ultima è largamente influenzata dagli effetti avversi di tipo A. Inoltre, gli effetti di tipo A possono facilmente essere riprodotti e studiati in una varietà di tests sperimentali (es. esperimenti animali o studi in vitro).
- **Nonostante ciò esistono molte ragioni per cui un effetto farmacologico frequente possa essere non facilmente dimostrabile e possa non essere messo in evidenza in un trial clinico.** Un esempio di ciò è rappresentato dal ritardo con cui fu identificata la tosse, dopo l'introduzione in commercio degli ACE-inibitori. Un'alta frequenza di fondo o una aspecificità dell'evento possono oscurare la relazione con il farmaco; il meccanismo può non essere correlato alla azione terapeutica; l'effetto può comparire solo dopo una prolungata assunzione del farmaco. Nell'esempio della tosse e degli ACE-inibitori non poté essere dimostrata una chiara relazione dose risposta, suggerendo l'esistenza di una sottopopolazione sensibile.
- **Come è riportato oltre, una varietà di effetti di tipo A avvengono principalmente in situazioni speciali o in pazienti con aumentata suscettibilità, con disturbi metabolici dell'organismo che alterano la durata del farmaco nell'organismo, con stati fisiologici speciali o con concomitante uso di altre medicine o farmaci (interazioni) (Tabella IV).**

**Tabella II. Effetti avversi di tipo A (azione del farmaco): effetti avversi farmacologici**

**Comuni (>1%)  
Dose-dipendenti  
Relazione temporale evidente  
Riproducibile**

**Tabella III. Effetti avversi di tipo A (azione del farmaco): metodi di studio**

**Trial clinico  
Segnalazione spontanea  
Esperimenti  
Studi ospedalieri  
Monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni  
Studi di follow-up**

- **Lesioni organo-selettive**

Esistono molti farmaci che sono generalmente ben tollerati, ma che esercitano effetti tossici selettivi su un particolare organo, tessuto o struttura, alcune volte a causa dell'accumulo o della produzione di metaboliti intermedi tossici in alcuni tessuti. **Sono esempi di ciò l'ototossicità da aminoglicosidi o la retinopatia da cloroquina.**

- **Effetti tardivi.**

Esistono molti esempi di effetti di tipo A che richiedono mesi o addirittura anni di uso del farmaco per svilupparsi (es. **la discinesia tardiva da antipsicotici**). La loro individuazione può essere difficile a causa della mancanza di una chiara relazione temporale.

La carcinogenicità è una speciale forma di effetto tardivo. Per fortuna, molti farmaci potenzialmente carcinogeni o mutageni sono eliminati durante i test preclinici. Nonostante ciò, esistono alcuni esempi di farmaci associati ad un aumentato rischio di sviluppo di malattie maligne, come ad esempio il dietilstilbestrolo (carcinoma vaginale dopo esposizione materna), i contraccettivi orali (carcinoma epatico), la fenacetina (carcinoma del tratto urinario), gli immunosoppressori come la ciclosporina e l'azatioprina (linfoma maligno) ed il colorante di contrasto biossido di torio (ampiamente usato nel passato ed associato con il carcinoma renale e la leucemia).



**Tabella IV. Eventi avversi di tipo A, che insorgono in speciali situazioni o in pazienti con aumentata suscettibilità**

**Lesioni selettive di organi**

**Effetti tardivi**

**Carcinogenicità/mutagenicità**

**Interazioni**

**Situazioni a rischio**

**Bambini**

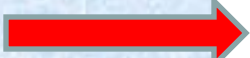
**Anziani**

**Insufficienza renale**

**Emodialisi**

**Gravidanza**

**Allattamento**



- **Gruppi a rischio.**

Esistono molti differenti stati fisiologici e patologici che predispongono allo sviluppo di effetti farmacologici. **Gravidanza, allattamento, infanzia, ridotta funzione renale o emodialisi** sono tutte condizioni che possono permettere ai farmaci di causare effetti, che, in altre circostanze, potrebbero essere rari o assenti. L'effetto teratogeno della talidomide è un chiaro esempio di ciò. **Poiché i pazienti dei trial sono selezionati, è improbabile che i trial clinici abbiano informazioni riguardo a queste popolazioni speciali.** Possono essere necessari altri metodi di rilevazione, quali quelli, per esempio, usati per gli effetti avversi di tipo B

- **Interazioni.**

- Poiché molti farmaci possono interagire in molte differenti maniere, le interazioni farmaco-farmaco, farmaco-cibo o farmaco-alcool esplicano un ruolo importante in farmacovigilanza. Per il loro meccanismo farmacologico queste interazioni possono spesso essere classificate come effetti di tipo A. Talvolta i farmaci interagiscono in maniera fisico-chimica quando esposti fuori dal corpo umano, ad esempio quando iniettati in vena.
- Sebbene non si tratti di un vero e proprio effetto farmacologico, questo fenomeno di incompatibilità farmaceutica è incluso in questa sezione.

- **Effetti avversi di tipo B (reazione del paziente).**
- Il secondo gruppo principale, gli effetti avversi di tipo B, rappresenta un fenomeno che in medicina è ben tollerato dalla maggioranza dei consumatori dei farmaci, ma che occasionalmente determina una reazione "allergica" ([Tabelle V](#) e [VI](#)).
- **Spesso, ed in maniera caratteristica, gli effetti di tipo B sono acuti, inaspettati e gravi.**
- Spesso è caratteristico un periodo di sensibilizzazione di circa 10 giorni, ma il periodo di latenza alla sensibilizzazione può essere molto più lungo.
- Tali reazioni possono essere molto rare; 1 su 5000 o anche su 10000 pazienti e possono essere molto importanti sia per quel che riguarda il farmaco che per la salute della popolazione.
- **Gli effetti avversi di tipo B sono la principale causa del ritiro dei farmaci dal mercato. Caratteristico è il fatto che non è presente, o è poco presente, una relazione con la dose: la reazione non è più frequente o più grave in pazienti che usano dosi più elevate.**

## **Tabella V. Effetti avversi di tipo B (reazioni del paziente)**

**Reazioni immunologiche**

**Intolleranza metabolica**

**Idiosincrasia**

**Rara (<1%)**

**Inaspettata**

**Causalità incerta**

**Meccanismo incerto**

**Assenza di relazione con la dose**

**Non riproducibile sperimentalmente**

**Con caratteristiche di gravità**

**Relazione temporale suggestiva**

**Bassa frequenza di fondo**

## **Tabella VI. Effetti avversi di tipo B (reazioni del paziente): metodi di studio**

**Segnalazione spontanea**

**Monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni**

**Sorveglianza caso-controllo**

**Database/record linkage**

**Gli effetti di tipo B sono forme di ipersensibilità sia di tipo immunologico che non immunologico ed insorgono in pazienti con una condizione predisponente, spesso ignota o non riconosciuta.**

**Le reazioni immunologiche possono avere una patologia complessa ed assumere molte forme, variando da rashes non specifici a reazioni specifiche come l'epatite colestatica, l'agranulocitosi o le sindromi autoimmuni ([Tabella VII](#)).**

## **Tabella VII. Esempi di reazioni avverse a farmaci su base immunologica**

**Cute**

**Orticaria**

**Rush maculopapulare**

**Eritema nodoso**

**Eczema**

**Eruzione lichenoidale**

**Vasculite**

**Sindrome di Stevens-Johnson**

**Necrolisi epidermica tossica**

**Sangue**

**Trombocitopenia**

**Agranulocitosi**

**Anemia emolitica**

**Anemia aplastica**

**Fegato**

**Epatite colestatica**

**Epatite epatocellulare**

**Rene**

**Nefrite interstiziale**

**Glomerulonefrite**

**Polmone**

**Polmonite (eosinofila, alveolare, interstiziale)**

**Sistemiche**

**Anafilassi**

**Vasculiti**

**Malattia da siero**

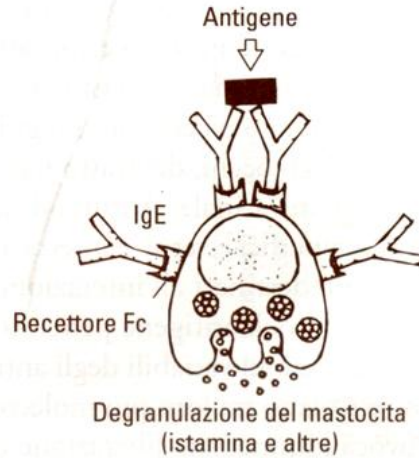
**Lupus eritematoso sistemico**

# IPERSENSIBILITA'

- L'ipersensibilità è uno stato di immunità acquisita che causa reazioni patologiche in seguito a ristimolazione con l'antigene.
- Le reazioni di ipersensibilità sono i più frequenti effetti immunotossici da farmaci.
- Dal momento che le reazioni di ipersensibilità possono o meno essere immuno-mediate, il termine allergia non viene usato (es. reaz. Anafilattoidi).

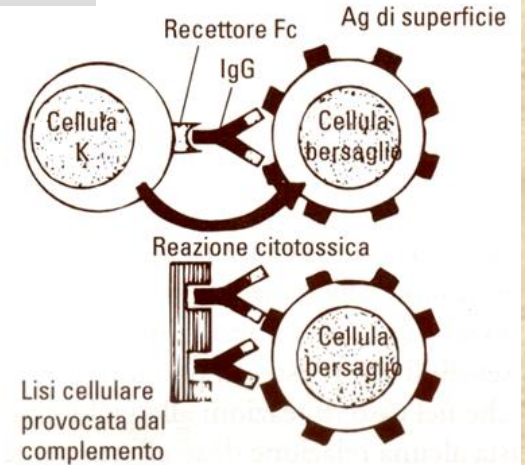
Tipo	Mediatori	Esempi
I o immediata	Citochine Th2, IgE, mastociti	- Rinite e/o asma professionale indotta da derivati di cromo, nickel, platino e palladio. Diversi isocianati (TDI, HDI, MDI): Anidridi acide. Enzimi batterici (detersivi)
II o citolitico	Anticorpi e Complemento cellule citotossiche	- Anemia (metildopa, quinidina, cefalosporine penicillamina, procainamide, clorpropamide) - neutropenia (cefalosporine) - trombocitopenia (quinidina, carbamazepina, sali d'oro)
III o da complessi	Complessi immuni	- Mercurio, penicillamina
IV o ritardata	Citochine Th1, macrofagi	- Farmaci (penicillina) Metalli (nichel, cromo, cobalto, platino, palladio) Composti chimici (diisocianati, derivati del trifenilmetano) Coloranti (tartrazine, eritrosina) Anti-ossidanti (tocoferoli, lecitine, butilidrossitoluene)

# Caratteristiche delle reazioni I-IV



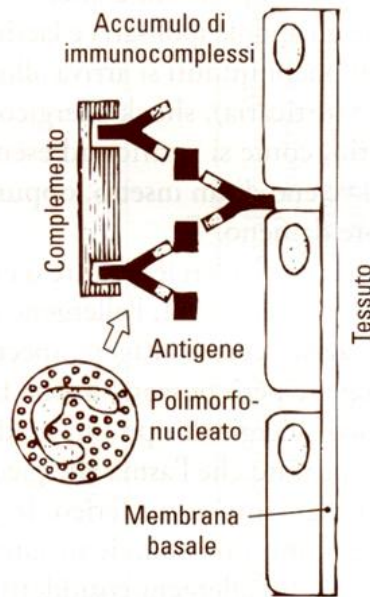
a)

**Tipo I**



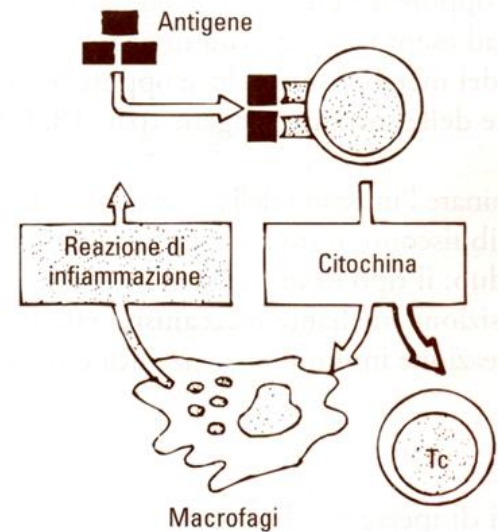
b)

**Tipo II**



c)

**Tipo III**



d)

**Tipo IV**



# ALLERGIE A FARMACI

- **Esiste un ritardo tra prima esposizione e la manifestazione allergica**
- **La reazione può essere scatenata da dosi molto basse**
- **La reazione non somiglia all'attività farmacologica del farmaco**
- **I sintomi sono quelli delle manifestazioni allergiche**

## Allergie più comuni

- ***Penicilline***
- **dovute a residui proteici nella fermentazione**
- **meno comuni per via orale**
- **allergia crociata con cefalosporine**
- ***ASA ed altri FANS***
- **Forse non vera allergia**
- **Meccanismo d'azione: maggiore sintesi di LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub>**
- ***Anestetici, analgesici e miorilassanti***
- ***Mezzi di contrasto (33% ionici, 5% non-ionici)***
- ***Farmaci citostatici (L-asparaginasi)***
- ***Eccipienti***

# Esempi di farmaci che provocano reazioni allergiche

## Anafilassi

- Aspirina
- Cefalosporine
- Diclofenac
- Penicilline
- Streptochinasi
- Cotrimossazolo
- Suxametonio
- Tiopentale
- Tubocurarina

## Discrasie ematiche

- Captopril
- Clorpromazina
- Penicilline
- Penicilline
- Sulfasalazina
- Cotrimossazolo
- Ac. Valproico
- Ticlopidina

## Reazioni epatiche

- Carbamazepina
- FANS
- Alotano
- Fenitoina
- ACE-inibitori
- Amiodarone

## Reazioni cutanee

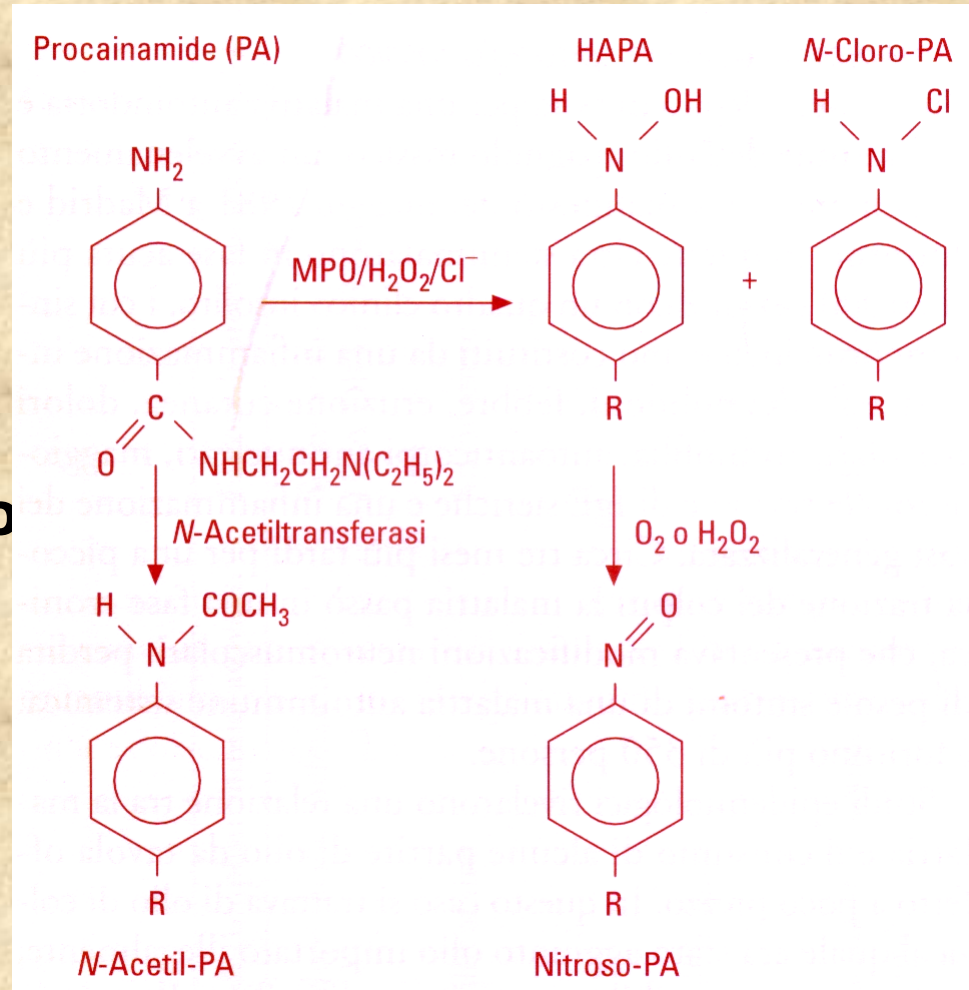
- Carbamazepina
- Penicilline
- Lamotrigina
- Fenitoina
- Fenobarbitale
- Fluorochinoloni

# **AUTOIMMUNITA'**

- **Reazioni autoimmuni da sostanze chimiche sono dovute a modificazioni di antigeni propri da parte di queste; lo stato di malattia non è dunque causato dalla sostanza stessa che agisce come antigene/aptene (come nell'ipersensibilità)**
- **I meccanismi effettori più frequenti sono quelli di tipo II e III**
- **L'eterogeneità della localizzazione cellulare e tessutale degli autoantigeni spiega la molteplicità delle manifestazioni cliniche**
- **La maggior parte è di origine idiopatica, sebbene in taluni casi i fattori genetici di predisposizione sono noti**

# UN ESEMPIO DI MALATTIA AUTOIMMUNE: IL LES DA PROCAINAMIDE

- La procainamide (PA) è un derivato dell'anilina utilizzato come antiaritmico
- Il 90% dei pz. trattati mostra anticorpi anti-nucleo, ed un terzo sviluppa lupus eritematoso sistemico (febbre, perdita di peso, complicazioni polmonari, pericarditi, artriti, ...)
- Metabolismo, con formazione di un metabolita immunogeno a livello dei fagociti extraepatici



# **IPERSENSIBILITA' E VIE DI ESPOSIZIONE**

## **•INALAZIONE**

- **Asma e rinite, spesso causata da ipersensibilità di tipo I IgE-mediata. La distinzione patogenetica viene basata sulla presenza di IgE specifiche**

- **Gli xenobiotici più frequentemente implicati sono i derivati del cromo, nickel, piombo e palladio; anche il diisotiocianato di toluene (TDI) ed anidridi acide.**

- **Alveolite estrinseca allergica (tipo IV). Implicati sono il TDI, resine epossidiche ed amine quaternarie, ed il berillio**

## **•INGESTIONE (IgE-mediata)**

- **Si manifesta con reazioni anafilattiche, gastroenterite eosinofila, ed eczemi. Implicati sono coloranti, derivati del trifenilmetano, conservanti (incluso quali l'acido citrico ed antiossidanti quali i tocoferoli e le lecitine)**

## **•CUTANEA**

- **Dermatite da contatto (tipo IV)**

- **Dermatite da foto-contatto (la sensibilizzazione è indotta dall'esposizione alla luce)**

- **Urticaria (tipo I), in cui la sensibilizzazione può essere sistemica**

# VALUTAZIONE IMMUNOTOSSICOLOGICA NEI RODITORI

Categoria	Parametro considerato
<b>Stadio 1</b>	
Ematologia	Frequenze relative e assolute di leucociti nella formazione differenziata del sangue (linfociti, monociti, granulociti, cellule abnormi)
Componenti del siero	Rapporto albumina/globulina Concentrazioni delle classi di immunoglobulina
Pesi degli organi	Timo, milza, linfonodi (relativamente al sito di applicazione rimosso vicino o lontano, ad es. LK mesenterico e popliteo per esposizione orale)
Istopatologia	Timo, milza, linfonodi (relativamente al sito di applicazione LK rimosso vicino o lontano) Midollo osseo, tessuto linfatico dell'intestino (orale) o delle vie aeree (per inalazione)
<b>Stadio 2</b>	
Immunità cellulare	Cultura mista di linfociti Proliferazione di linfociti mitogenoindotta Reazione DTH (reazione di tipo IV) su un particolare antigene saggiato Risposta CTL a un particolare antigene saggiato
Immunità umorale	Saggio anticorpo-placca Anticorpi nel siero verso un particolare antigene (ELISA)
Immunità congenita	Attività delle cellule natural killer (cellule NK) Capacità di lisi e fagocitosi dei macrofagi
Difesa dalle infezioni ( <i>host resistance</i> )	Difesa immunitaria di un'infezione virale del tipo influenza Difesa immunitaria di un'infezione da <i>Listeria monocytogenes</i> Difesa immunitaria di un'infezione da <i>Plasmodium</i> Difesa immunitaria di un'infezione da <i>Trichinella</i> Difesa immunitaria di tumori trapiantati

# VALUTAZIONE IMMUNOTOSSICOLOGICA NELL'UOMO

- (1) Complete blood count with differential
  - (2) Antibody-mediated immunity (one or more of following):
    - Primary antibody response to protein antigen (e.g., epitope-labelled influenza vaccine)
    - Immunoglobulin concentrations in serum (IgM, IgG, IgA, IgE)
    - Secondary antibody response to protein antigen (diphtheria, tetanus or polio)
    - Natural immunity to blood group antigens (e.g., anti-A, anti-B)
  - (3) Phenotypic analysis of lymphocytes by flow cytometry:
    - Surface analysis of CD3, CD4, CD8, CD20
  - (4) Cellular immunity:
    - DTH skin testing
    - Primary DTH reaction to protein (KLH)
    - Proliferation to recall antigens
  - (5) Autoantibodies and inflammation:
    - C-reactive protein
    - Autoantibody titers to nuclei (ANA), DNA, mitochondria and IgG (rheumatoid factor)
    - IgE to allergens
  - (6) Measure of non-specific immunity:
    - NK cell enumerations (CD56 or CD60) or cytotoxic activity against K562
    - Phagocytosis (NBT or chemiluminescence)
  - (7) Clinical chemistry screen
- Proposal for all persons exposed to immunotoxicants

E' noto che molti farmaci, senza il coinvolgimento di una reazione antigene-anticorpo, liberano mediatori dell'infiammazione (in particolare l'istamina) e determinano **reazioni pseudoallergiche**, come ad esempio l'orticaria indotta dalla morfina o il broncospasmo mediato dalla aspirina.

Il concetto di "**intolleranza**" di norma indica dei pazienti con una risposta eccessiva ad una dose normale di farmaco, per esempio a causa di un metabolismo lento. La risposta è qualitativamente uguale, ma quantitativamente eccessiva.

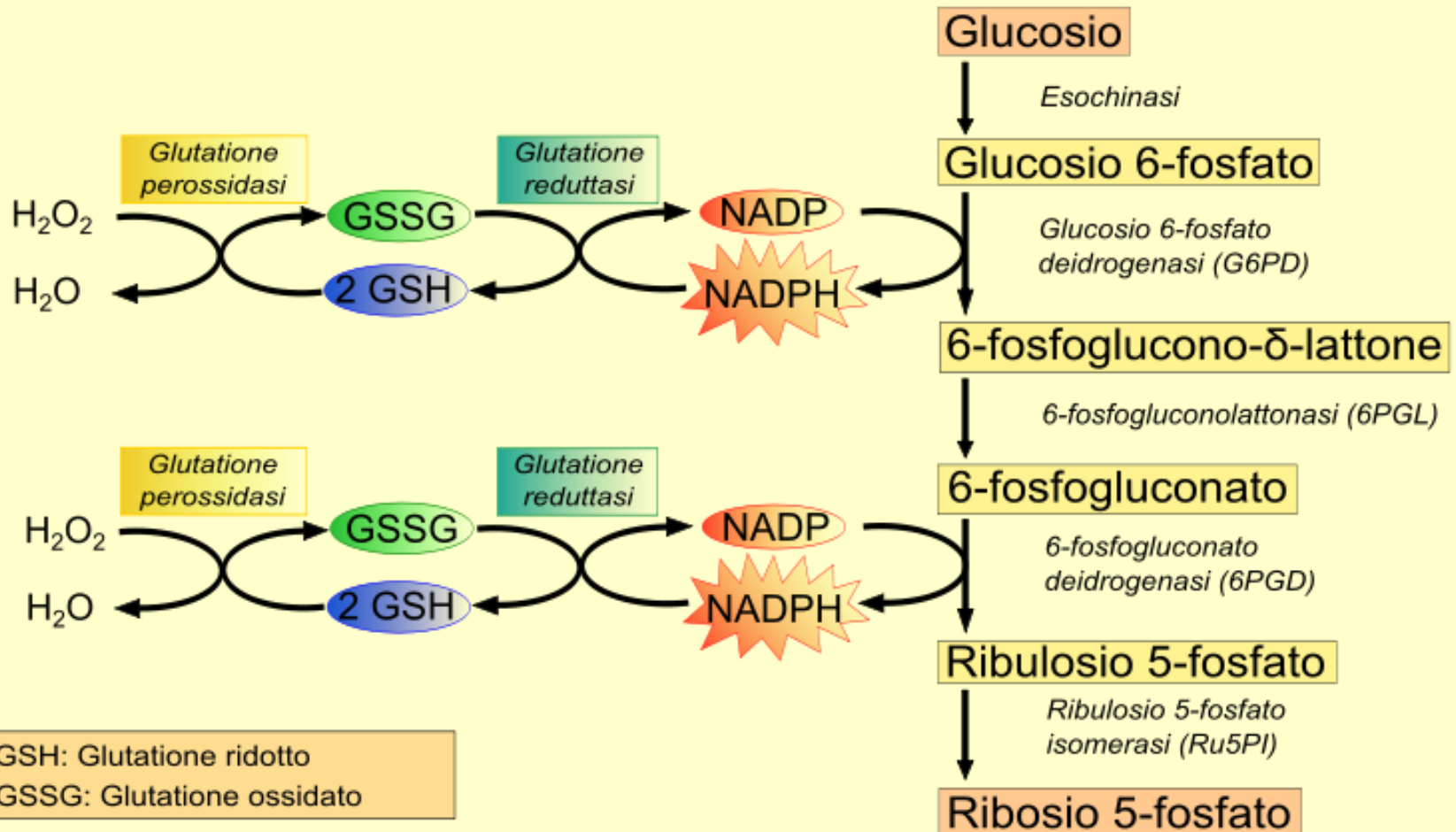
Nel caso **dell'idiosincrasia** (termine che indica che la reazione è determinata dalla costituzione del paziente), d'altra parte, la risposta è anche qualitativamente differente. **Fra i molti esempi ci sono l'anemia emolitica in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfatasi e, probabilmente, l'anemia aplastica da fenilbutazone.**



- La **farmaco-idiosincrasia** è una risposta pericolosa e a volte letale non derivante dal sistema immunitario, ma su base genetica, dipendente dalla presenza di enzimi alterati o dalla loro assenza, che modificando il farmaco possono portare ad intermedi tossici e dannosi. Le reazioni idiosincrasiche possono essere distinte in:
  - Reazioni indotte da ridotta sintesi di enzimi.
  - Reazioni indotte da sintesi di enzimi alterati.
  - Reazioni indotte da proteine trasportatrici alterate.
- Un esempio di reazione idiosincrasica indotta da **ridotta sintesi di enzimi** è rappresentato dai sulfamidici possono portare ad anemia emolitica in soggetti carenti di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (i sulfamidici sono forti ossidanti e vanno ad ossidare l'emoglobina e, data la carenza di G6P-dH, il NADH non potrà essere utilizzato dal glutatione per ridurre i composti ossidati ed si avrà eccesso di metaemoglobina che porterà alla lisi il globulo rosso).

L'**NADPH** fornisce il potere riducente necessario per riconvertire il **glutathione** ossidato (GSSG) in glutathione ridotto (GSH), una molecola necessaria per neutralizzare i **radicali liberi** in grado di causare un danno ossidativo.

## La via dei pentoso fosfati e la produzione del glutathione



# Idiosincrasia

- Un esempio di reazione idiosincrasica indotta da **sintesi di enzimi alterati** è l'apnea causata dalla somministrazione di succinilcolina in quegli individui in cui la succinilcolin-esterasi (o pseudocolinesterasi) è alterata; la succinilcolina è un bloccante neuromuscolare depolarizzante utilizzato negli interventi chirurgici ed è ad emivita plasmatica breve, data la rapida metabolizzazione da parte della succinilcolin-esterasi; se il soggetto presenta un enzima alterato, esso va incontro ad apnea perché l'enzima blocca la muscolatura, tra cui il diaframma.
- Un esempio di reazione idiosincrasica indotta **da proteine trasportatrici alterate** è l'emocromatosi primitiva causata da un'alterazione a carico della transferrina (si ha un **accumulo di ferro con gravi conseguenze**: cirrosi epatica, diabete, iper ed ipotiroidismo, impotenza nell'uomo, alterazioni mestruali nella donna e sterilità in entrambi, scompenso cardiaco e aritmie, artropatie e osteoporosi).

**Gli effetti avversi di tipo B sono difficili da studiare sperimentalmente, spesso il meccanismo non è noto o non completamente chiarito.**

**Sono raramente disponibili test diagnostici e, in un singolo paziente, spesso resta non provata la connessione fra farmaco e risposta.**

**Esistono molti esempi di farmaci ritirati dal commercio a causa di una reazione **idiosincrasica**, mentre il meccanismo responsabile della reazione non è mai stato chiarito (un esempio importante **sindrome oculomucocutanea da practololo** (dermatite, cheratocongiuntivite e peritonite sclerosante, che ha portato nel 1976 al ritiro del farmaco dal commercio ).**

**Gli effetti avversi di tipo B, nonostante la grande difficoltà, sono spesso identificati rapidamente.**

**Ciò perché questi effetti insorgono con relazione temporale compatibile con l'esposizione al farmaco, sono caratteristici ed hanno una bassa incidenza nella popolazione. Alla luce di quanto detto, si comprende facilmente perché **la segnalazione spontanea**, il principale sistema usato dai centri nazionali di farmacovigilanza, **si sia dimostrata particolarmente efficace per individuare gli effetti avversi di tipo B** ([Tabella VI](#)).**

**Altri metodi per studiare gli effetti avversi di tipo B sono il monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni, gli studi caso-controllo ed il record/linkage (usando grandi database automatizzati).**

## **Effetti avversi di tipo C (effetti statistici)**

Dal giorno in cui è scoppiata la polemica circa l'aumentata mortalità cardiovascolare, rilevata dal rapporto dell'University Diabetes Group Diabetes Program, all'inizio degli anni settanta, in pazienti affetti da diabete mellito che utilizzavano ipoglicemizzanti orali, sono state fatte numerose **connessioni fra esposizione ai farmaci e frequenza delle malattie**. Un altro esempio è l'aumentata incidenza totale di malattie maligne osservate in utilizzatori di clofibrato in un grande studio multinazionale di prevenzione dell'ischemia miocardica.

Tali effetti avversi di tipo C possono essere definiti come l'aumentata incidenza di una data malattia in pazienti che usano un particolare farmaco, in confronto con la frequenza (rischio relativo) nei pazienti non esposti (**Tabella VIII**).

### **Tabella VIII. Eventi avversi di tipo C (effetti statistici)**

**Aumentata frequenza di malattia "spontanea"**

**Elevata frequenza di fondo**

**Meno tipica per una reazione da farmaco**

**Senza una congrua relazione temporale**

**Spesso con lunga latenza**

**Meccanismo ignoto**

**Difficile da riprodurre sperimentalmente**

### **Tabella IX. Effetti avversi di tipo C (effetti statistici): metodi di studio**

**Studi di follow-up (coorte)**

**Studi caso-controllo**

**Monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni**

**Grandi database/collegamenti di record**

**La segnalazione spontanea è di uso limitato**

**L'associazione è essenzialmente una sproporzione statistica. E' noto che esiste la possibilità di elementi di confusione.**

**Confrontati con quelli di tipo B, gli effetti avversi di tipo C hanno una maggiore frequenza di fondo ed una relazione temporale meno ovvia. Inoltre, come quelli di tipo B, anche gli effetti avversi di tipo C sono spesso difficili da studiare in modelli sperimentali e, almeno all'inizio, il meccanismo è spesso sconosciuto.**

**Successivamente il meccanismo può cominciare ad essere capito, come è accaduto, per esempio, nel caso dell'aumentato rischio di calcoli biliari o di malattia tromboembolica in donne che usavano i contraccettivi orali.**

**In questi pazienti il coinvolgimento del farmaco spesso rimane incerto o dubbio, a causa della probabilità che sia un fatto coincidente e della mancanza di una relazione temporale indicativa. Quindi, la segnalazione spontanea è di limitata utilità per individuare e studiare gli effetti di tipo C (**Tabella IX**).**



**Il monitoraggio prescrizioni/evento, d'altra parte, può essere di una certa importanza, purché la raccolta dell'evento avverso avvenga dopo il periodo di latenza e che il campione studiato sia sufficientemente grande.**

**Sebbene gli studi di follow-up (coorte) siano in teoria il metodo di scelta per studiare un farmaco, la dimensione del campione di popolazione richiesto e la durata dello studio sollevano spesso problemi scientifici, logistici, etici e finanziari.**

**Inoltre l'acquisizione di una popolazione di controllo idonea può essere di ostacolo. Sebbene le esperienze con studi di sorveglianza caso-controllo e casi-controllo, che impiegano database collegati, siano promettenti, gli studi degli effetti avversi di tipo C restano una delle maggiori sfide della farmacovigilanza e della farmacoepidemiologia.**

### **Tabella X. Inefficacia terapeutica**

**Difetti farmaceutici e contraffazioni**  
**Uso inappropriato (assenza di compliance)**  
**Interazioni**  
**Resistenza**  
**Tolleranza**

### **Tabella XI. Uso inappropriato del farmaco**

**Dose errata**  
**Durata errata**  
**Via di assunzione errata**  
**Indicazione errata**  
**Aspettativa errata**  
**Uso "non indicato" e assenza di compliance**  
**Insufficienza di informazione e di monitoraggio**  
**Precauzioni non ottemperate**  
**Errore medico di somministrazione**

### **Tabella XII. Uso inappropriato del farmaco: metodi di studio**

**Segnalazione spontanea**  
**Monitoraggio di eventi connessi alle prescrizioni**  
**Questionario**  
**Studi crociati**  
**Studi di follow-up**

# Classificazione delle ADR

## **ADR A - reazioni collaterali**

**sono le più frequenti, in gran parte prevedibili.**

Dose-dipendenti, cioè più gravi e frequenti con dosi più elevate.

Possono rappresentare un eccesso dell'azione farmacologica principale (es: ipoglicemia da ipoglicemizzanti orali) o di un'attività farmacologica secondaria (Es.: costipazione da morfina).

Possono anche essere dovute a interferenze farmacocinetiche fra due farmaci; sono comunque spesso rilevate prima della fase IV e raramente mettono in pericolo la vita del paziente.

# Classificazione delle ADR

**ADR B** - Si verificano in una minoranza di pazienti (<1/1000) e sono spesso di natura allergica, immunologica o idiosincrasica.

Sono praticamente imprevedibili e danno luogo a reazioni gravi con scarsa relazione con la dose.

Si verificano solo in pazienti con, spesso sconosciute, condizioni predisponenti.

Non sono in relazione con azione farmacologica.

Queste reazioni se non sono di ipersensibilità immediata compaiono dopo generalmente 4-5 giorni dall'inizio del trattamento e comunque non oltre le 12 settimane.

*Glossario dei principali termini utilizzati in farmacovigilanza: [www.farmacovigilanza.org/corsi/cosentino/corso\\_tabelle.htm](http://www.farmacovigilanza.org/corsi/cosentino/corso_tabelle.htm)*

*"WHO: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre"*

# Classificazione delle ADR

**ADR C** - Riguardano l'induzione di nuove malattie o la modifica dell'incidenza di una malattia da parte di farmaci assunti per periodi di tempo molto prolungati (alcuni anni o tutta la vita).

Data la insorgenza tardiva della patologia, le ADR di tipo C sono di difficile individuazione.

# Altre reazioni avverse

**Tipo D:** Reazioni ritardate  
(discinesie tardive da neurolettici)

**Tipo E:** Reazioni da sospensione  
(insonnia da sospensione ipnotici)

**Tipo F:** Reazioni da fallimento terapeutico  
(interazioni con farmaci induttori del metabolismo)

# Classificazione DoTS

## CORRELAZIONE CON LA DOSE

- ADR che avvengono a dosi sovratераpeutiche (tossiche)
- ADR che avvengono a dosi terapeutiche (effetti collaterali)
- ADR che avvengono a dosi subterapeutiche in pazienti suscettibili (reazioni di ipersensibilità)

# ADR-correlazione con il tempo

- ❑ **Rapide**  
(vancomicina)
- ❑ **Reazioni da prima dose**  
(ipotensione da ACE inibitori)
- ❑ **Reazioni precoci**  
(cefalea da nitroderivati)
- ❑ **Reazioni intermedie**  
(tromboembolismo da antipsicotici)
- ❑ **Reazioni tardive**  
(cortisonici)
- ❑ **Reazioni ritardate**  
(carcinogenesi e teratogenesi)



## Nesso di causalità farmaco–evento avverso secondo la WHO

### **CERTO**

Un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una *ragionevole sequenza temporale dalla assunzione del farmaco e che non può essere spiegato* dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.

La reazione deve migliorare con il *dechallenge* e ricomparire con il *rechallenge*.

## **Inefficacia terapeutica.**

**Il potere di guarigione delle medicine è limitato e spesso si trova che esse hanno efficacia insufficiente nelle malattie croniche e gravi. Spesso, ma non sempre, l'inefficacia è dose-correlata.**

*L'inefficacia è ovviamente una risposta non intenzionale e potenzialmente dannosa, anche se forse non è un effetto avverso nel senso stretto della parola.*

**Circa la metà delle ospedalizzazioni connesse ai medicinali sono dovuti alla loro inefficacia.**

**La valutazione dell'effetto, specie per i farmaci di uso cronico, è quindi senza dubbio uno dei compiti della farmacovigilanza.**

**L'inefficacia, specie quando inaspettata, può essere secondaria ad un uso inappropriato (es. dose sbagliata, durata sbagliata o indicazione sbagliata).**

## **Inefficacia terapeutica.**

**Inoltre, l'inefficacia inaspettata può essere un importante segnale di allarme in farmacovigilanza, per esempio, riguardante una interazione, un difetto di formulazione farmaceutica, un prodotto di contraffazione, lo sviluppo di tolleranza o resistenza.**

**L'importanza di una attenzione per i prodotti contraffatti può essere illustrata da un recente rapporto del WHO Database sui Counterfeit Pharmaceuticals, in cui 751 casi di contraffazioni sono state osservate sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo.**

**In rari casi l'inefficacia è provocata dalla intensità del metabolismo del paziente (es. l'opposto della intolleranza), per esempio nel caso della resistenza ereditaria alla cumarina (una rara malattia autosomica dominante).**

## **Mancanza di compliance ed uso inappropriato.**

Come indicato dalla definizione del WHO, qualunque effetto di tipo A, B e C può accadere durante l'uso medico **appropriato** di un farmaco. Ciò può essere considerato come una condizione di sfortuna o come un rischio calcolato.

La distinzione fra uso appropriato ed inappropriato di un farmaco può essere meno ovvia, tuttavia, di quanto si pensi.

**Quando un farmaco non è assunto in maniera appropriata, è probabile che aumenti, sia in frequenza che in gravità, il rischio di effetti avversi, in particolare di quelli di tipo A.**

L'uso non appropriato del farmaco (in totale o parziale disaccordo con le istruzioni approvate per l'uso) può avere forme e cause molto diverse, che vanno da un'attesa non realistica o una brutta abitudine del paziente, all'uso fuori dalle indicazioni (frequente nei bambini) o all'errore medico.

## **Mancanza di compliance ed uso inappropriato**

Quando un farmaco è usato in maniera diversa dalle istruzioni per l'uso, l'effetto avverso può avere, dal punto di vista legale, una posizione diversa e, pertanto, essere difficile da considerare nell'ambito delle regole farmacologiche. **Le raccomandazioni, da parte delle autorità, della nefropatia da analgesici, per esempio, è stata ritardata in molti paesi poiché essa insorge solo dopo un uso inappropriato di analgesici (dosi eccessive per periodi eccessivi di tempo).** Negli anni recenti si è cominciato a capire che la vasta area grigia di uso sub-ottimale dei farmaci è di grande importanza in farmacovigilanza. **Poiché si è trovato che è evitabile circa il 50% delle ospedalizzazioni causate da problemi connessi ai farmaci,** vi è molto da guadagnare da misure preventive in questo campo.

**L'uso inappropriato dei medicinali, tuttavia, è spesso difficile da studiare.**

Molto spesso l'informazione presente nelle segnalazioni spontanee inviate ai sistemi di segnalazione nazionali già suggerisce che c'è qualcosa di sbagliato, per esempio, che la dose è alta o che l'indicazione è sbagliata. Spesso è necessario uno studio ad hoc (es. una indagine o uno studio in ospedale) che smascheri che la causa del problema è l'uso inappropriato.

## **Dipendenza e abuso; tolleranza e rebound.**

La dipendenza, nelle sue varie forme, può essere vista come una assenza estrema di compliance. L'indicazione è spesso (o non più) valida ed esiste una forte tendenza, al di là del massimo, ad aumentare la dose o a prolungare la durata dell'uso.

La potenzialità di indurre dipendenza è in molti casi un aspetto intrinseco alle caratteristiche del farmaco, che dovrebbe essere incluso nella farmacovigilanza.

La triade dipendenza, sviluppo della tolleranza e sindrome di astinenza è di particolare interesse dal punto di vista farmacologico.

Una sindrome di astinenza o una reazione rebound possono essere visti come un effetto farmacologico virtuale.

Il farmaco stimola l'organismo ad assumere concentrazioni che, durante il riadattamento dopo l'interruzione della esposizione, possono a loro volta avere effetti negativi.

Da un punto di vista meccanicistico, c'è una similitudine con il fenomeno della induzione enzimatica, che avviene dopo che l'assunzione del farmaco viene interrotta.

## **Dipendenza e abuso; tolleranza e rebound.**

Come è noto, gli oppioidi ed i farmaci sedativi causano dipendenza. Il fatto che per molto tempo ci sia stata ignoranza circa le proprietà additive dei derivati benzodiazepinici, a fronte delle sue conseguenze, illustra l'importanza della dipendenza come argomento della farmacovigilanza.

La dipendenza non è limitata ai farmaci psicotropi, ma può, spesso inaspettatamente, avvenire con una varietà di altri medicinali come i decongestionanti nasali, i lassativi o gli analgesici minori.

La nefropatia da analgesici, una conseguenza dell'abuso prolungato di questi ultimi farmaci, è ancora una delle maggiori preoccupazioni della farmacovigilanza.

**E' noto che la dipendenza è difficile da studiare.** Fino a che il paziente assume il farmaco, il medico lo prescrive ed il farmacista lo dispensa tutti sembrano contenti, fino a quando la dipendenza sfugge al controllo.

Nel monitoraggio routinario della dipendenza da farmaci, la segnalazione spontanea riveste un ruolo importante. Affinchè sia disponibile un'informazione migliore, è necessario che ci sia una attiva raccolta dei dati, la qualcosa può essere difficile poiché questi pazienti attuano una strategia di diniego.

# Ulteriori reazioni avverse da farmaci

## Farmacodipendenza:

oppioidi, benzodiazepine, amfetamine, purganti,.....



## **Overdose ed avvelenamento.**

Dalla dipendenza, che come è noto è associata alla tendenza del paziente ad assumere dosi sempre maggiori, c'è un piccolo scalino da salire per raggiungere l'overdose o l'avvelenamento.

**L'avvelenamento può essere relativo od assoluto, può essere ricreazionale, iatrogeno, intenzionale o accidentale.**

**Può essere acuto o cronico.**

**L'avvelenamento, che rappresenta un eccessivo effetto farmacologico, è solo una tappa degli effetti avversi di tipo A.**

Esistono molti farmaci che esercitano un effetto tossico in overdose, effetto che poteva essere previsto durante l'uso cronico del farmaco. In molti Stati, l'avvelenamento è stato originariamente considerato come separato dall'uso terapeutico del farmaco e, anche per ragioni legali, al di fuori degli scopi della regolamentazione dei farmaci. In accordo alla legge tedesca, per esempio, un medicamento deve essere sicuro "quando usato come raccomandato". Nel mondo intero c'è ora una nuova tendenza verso una collaborazione più stretta o addirittura una fusione del centro di controllo degli avvelenamenti e la farmacovigilanza.

## **Effetti avversi "indiretti".**

**Al di fuori della somministrazione a scopi terapeutici, i medicinali possono essere causa di pericolo per la salute in una varietà di altri modi, attraverso i processi di produzione, distribuzione e distruzione. Un errore di produzione può portare alla contaminazione dell'ambiente mediante un intermedio tossico o mediante i prodotti di scarico.**

**Farmaci ampiamente usati che vengono escreti immutati o sotto forma di metaboliti attivi possono essere presenti in tracce nelle acque di superficie.**

**Antibatterici usati per esempio nelle bioindustrie possono portare allo sviluppo di resistenza batterica.**

**Questi tipi di effetti dannosi indiretti dei farmaci non sono stati inclusi nella classificazione della Figura I.**

# NEWS24

Publicato il: 17/10/2017 07:04

La Società Pfizer, ha comunicato di aver iniziato una procedura di ritiro dalle farmacie di alcuni lotti della specialità medicinale **GENTOMIL**. Nello specifico - riporta il sito dello Sportello dei Diritti - si tratta delle confezioni di GENTOMIL\*IM IV 10F 80MG 2ML – AIC 029314059: Lotto Scadenza 5155 Luglio 2020, 5174 Ottobre 2020, 5187 Novembre 2020 e 6021 Febbraio 2021.

Il medicinale GENTOMIL è utilizzato nel trattamento delle infezioni da germi sensibili alla gentamicina: Forme pleuro-polmonari: bronchiti, broncopolmoniti, polmonite franca-lobare, pleuriti, empiemi. Infezioni urinarie acute e croniche: cistiti, pieliti, cistopieliti, pielonefriti, calcolosi infette (del bacinetto, dell'uretere, della vescica), uretriti, prostatiti, vescicoliti. Stati settici: batteriemie, setticemie, setticopiemie, sepsi neonatali. Infezioni del sistema nervoso: meningiti, meningoencefaliti, ecc. Infezioni chirurgiche: ascessi, flemmoni, osteomieliti, infezioni traumatiche. Infezioni otorinolaringoiatriche: otiti medie purulente, sinusiti, mastoiditi, tonsilliti, faringotonsilliti. Infezioni ostetrico-ginecologiche: aborto settico, metriti, parametriti, salpingiti, salpingo-ovariti, pelviperitoniti, mastiti, ecc. Ustioni: infezioni insorte nelle gravi ustioni e nei trapianti cutanei, eventualmente in associazione alla forma topica.

"La decisione di ritiro comunicata dall'AIFA, evidenzia Giovanni D'Agata, presidente dello Sportello dei Diritti, si è reso necessario a seguito di elevati livelli di istamina presenti nella sostanza attiva della gentamicina solfato, prodotta dalla ditta Fujian Fukang in Cina, usata nel processo produttivo del medicinale Gentomil".

Le confezioni dei succitati lotti presenti in farmacia dovranno essere immagazzinate in apposita area sicura e quindi predisposte per lo smaltimento. La Società Pfizer comunicherà a breve le istruzioni sulla gestione di ritiro/distruzione e relativi indennizzi.

- **Tossicità di tipo A**
- Dose - dipendente
- Prevedibile
- Talora evitabile
- Elevata incidenza
- 1] Da effetto terapeutico eccessivo,  
(es. ipoglicemizzanti, antiipertensivi, b-bloccanti, anticoagulanti)
- 2] Da un'azione terapeutica primaria ma realizzata su altri siti  
(es. FANS e PGs, anticolinergici, ecc.)
- 3] Da azioni intrinseche dei farmaci
  - Fenotiazine, antiistaminici, triciclici → azioni anticolinergiche
  - Cimetidina → effetto anti-androgenico
  - Aminoglicosidici → blocco neuromuscolare
  - Talidomide → effetto teratogeno
- -----
- **Reazioni di tipo A condizionate da:**
- 1] Formulazione farmaceutica:
  - a] Quantità di farmaco presente nella preparazione
  - b] Rilascio del farmaco dalla forma farmaceutica
- 2] Cause farmacocinetiche
- 3] Cause farmacodinamiche
  - a] Sensibilità e numero dei recettori
  - b] Sistema omeostatico
  - c] Presenza di malattie preesistenti

## EFFETTI TOSSICI DI TIPO B

Reazioni aberranti, non legate a caratteristiche farmacologiche

Reazione allergica note ⇒ non correlata a proprietà farmacologiche

⇒ non prevedibile

⇒ non trattabile con antagonisti specifici

⇒ non presente relazione lineare dose-

risposta

⇒ manifestazioni da malattia da siero

⇒ necessaria sensibilizzazione

⇒ sintomi legati a somministrazione

⇒ reazioni a diffusione ristretta

Possibilità allergia crociata: penicillina-cefalosporine

streptomicina ed aminoglicosidici

residuo anilिनico

Reazione idiosincrasica ⇒ Non necessario precedente contatto

⇒ Reazione anomala

⇒ Su base genetica

# EFFETTI TOSSICI DI TIPO B

## CAUSE FARMACEUTICHE

1] Decomposizione principi attivi (tetracicline  $\Rightarrow$  anidrotetracicline ed epiandrotetracicline  $\Rightarrow$  sindrome Fanconi simile con aminoaciduria, glicosuria, acetonuria, albuminuria

e

fotosensibilizzazione)

2] Presenza di additivi, solubilizzanti, coloranti, stabilizzanti ecc glicole propilenico  $\Rightarrow$  ipotensione da fenitoina e.v. cremofor (tensioattivo per e.v.)  $\Rightarrow$  anafilassi

## CAUSE FARMACOCINETICHE

Possibilità teorica (metabolismo particolare  $\rightarrow$  metabolita nuovo)

Importanza via somministrazione

# CAUSE FARMACODINAMICHE

## 1] SU BASE GENETICA

a] Carenza di glucosio-6-P-deidrogenasi negli eritrociti ereditaria - diffusa

G6PD  $\Rightarrow$  glutatione ridotto [NADPH  $\Leftrightarrow$  NADP  $\Leftrightarrow$  Glutatione ossidato  $\Leftrightarrow$  Glutatione ridotto  $\Rightarrow$  prevenzione danno

cellulare]

Minore Glutatione ridotto  $\Rightarrow$  Denaturazione proteine (eme)  $\Rightarrow$  emolisi

cellulari

Farmaci: 8-aminochinoline, sulfamidici e sulfoni. nitrofurani  
CAF, PAS, analgesici, chinina, chinidina

b] Metaemoglobinemia ereditaria

da carenza ereditaria di metaemoglobin-reduttasi

Farmaci ossidanti  $\Rightarrow$  Tendenza metaemoglobinemia e

cianosi

c] Iperpiressia maligna

aumento anomalo temperatura ( $2^{\circ}\text{C}/\text{ora}$ ) durante anestesia  
rigidità muscolare, iperventilazione, acidosi, iperkaliemia  $\Rightarrow$   
morte (60-70%)

eziologia sconosciuta - base genetica

d] Glaucoma corticoide

Colliri con corticosteroidi  $\Rightarrow$  aumento pressione

endooculare

e] Anemia aplastica da CAF

Da alterazioni su base genetica nella sintesi di DNA

# EFFETTI TOSSICI DI TIPO B

## 2] CAUSE IMMUNOLOGICHE

Le più frequenti. Reazione antigene - anticorpo

## 3] EFFETTI NEOPLASTICI

Prevedibili per vari farmaci

Talora imprevedibili se presenti cellule in fase preneoplastica



## Implicazioni

Non esiste un metodo che può essere utilizzato per studiare tutti gli aspetti di tutti i medicinali e probabilmente non ci sarà mai.

Per tradizione esistono 2 sistemi maggiori per affrontare la "questione aperta" della vigilanza: la segnalazione spontanea (specie per l'identificazione degli effetti di tipo B) ed il controllo dell'avvelenamento (che si occupa principalmente dell'avvelenamento acuto).

Problemi differenti necessitano spesso di metodi differenti di studio. Come è normale tali studi hanno bisogno di essere specificatamente programmati per la questione o la proposta che si vuole affrontare e sono limitati nel loro scopo, grandezza e durata.

Esiste un numero limitato di metodi disponibili per studiare le medicine messe in commercio, ciascuno ha specifici vantaggi e limitazioni come illustrato dalle [Tabelle II](#), [VI](#), [VIII](#) e [XI](#).

## Implicazioni

Si stanno sviluppando nuovi approcci, che combinano gli aspetti del monitoraggio e degli studi formali, per esempio, la sorveglianza caso controllo o la ricerca dei dati o gli studi caso controllo incrociati che usano grandi banche dati automatizzate.

La classificazione proposta in questo lavoro ([Figura I](#)) copre l'intera scala dei problemi connessi ai medicinali, tenendo in conto le loro caratteristiche e distinzioni di base, ed è applicabile in senso generale. Può servire come una struttura educativa per una buona comprensione, da parte dei medici di medicina generale e degli specialisti (es. clinici, farmacisti, farmacologi ed epidemiologi), dei complessi problemi connessi al trattamento farmacologico.

Inoltre può essere utile per l'appropriata scelta di un metodo di studio e per il disegno di strategie razionali ed efficienti per lo studio scientifico dei medicinali dopo la loro approvazione.

# Figura 1. I problemi farmaco-correlati



In questa tabella i problemi connessi alla dose sono posti in alto e quelli indipendenti dalla dose in basso. Gli effetti avversi che possono insorgere durante un uso appropriato di un farmaco sono posti a destra e quelli da un uso non appropriato a sinistra. La distinzione fra queste categorie non è sempre così netta, tuttavia, e nella pratica i problemi farmaco-correlati possono avere aspetti di più di una di queste categorie

# **Frequenza delle reazioni avverse da farmaci (ADR)**

✓ Circa il 10% dei pazienti trattati con farmaci ha una reazione avversa

*Ann Pharmacother. 2007; 41(9):1411-26*

✓ Il 3-6% dei ricoveri in ospedale è dovuto ad una ADR

*Arch Intern Med. 2008; 168(17):1890-6*

✓ Il 6-10% dei pazienti ricoverati in ospedale ha una ADR

*PLoS ONE. 2009; 4(2):e4439*

# Farmacovigilanza

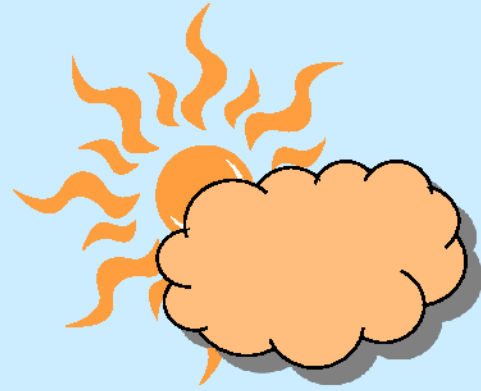
La scienza e le attività collegate alla identificazione, valutazione, conoscenza e prevenzione delle reazioni avverse o di altri problemi collegati ai farmaci

Organizzazione Mondiale della Sanità

Principale scopo della segnalazione di un evento avverso è quello di “imparare dall’esperienza” e condividere tale esperienza in modo che altri “possano evitare” che lo stesso evento indesiderato accada.

*(Leape et al. “Reporting of adverse events” NEJM 2002; 347:1633-8)*

In senso più ampio la Farmacovigilanza ha lo scopo di verificare la variazione nel tempo del rapporto **beneficio/ rischio** dei farmaci



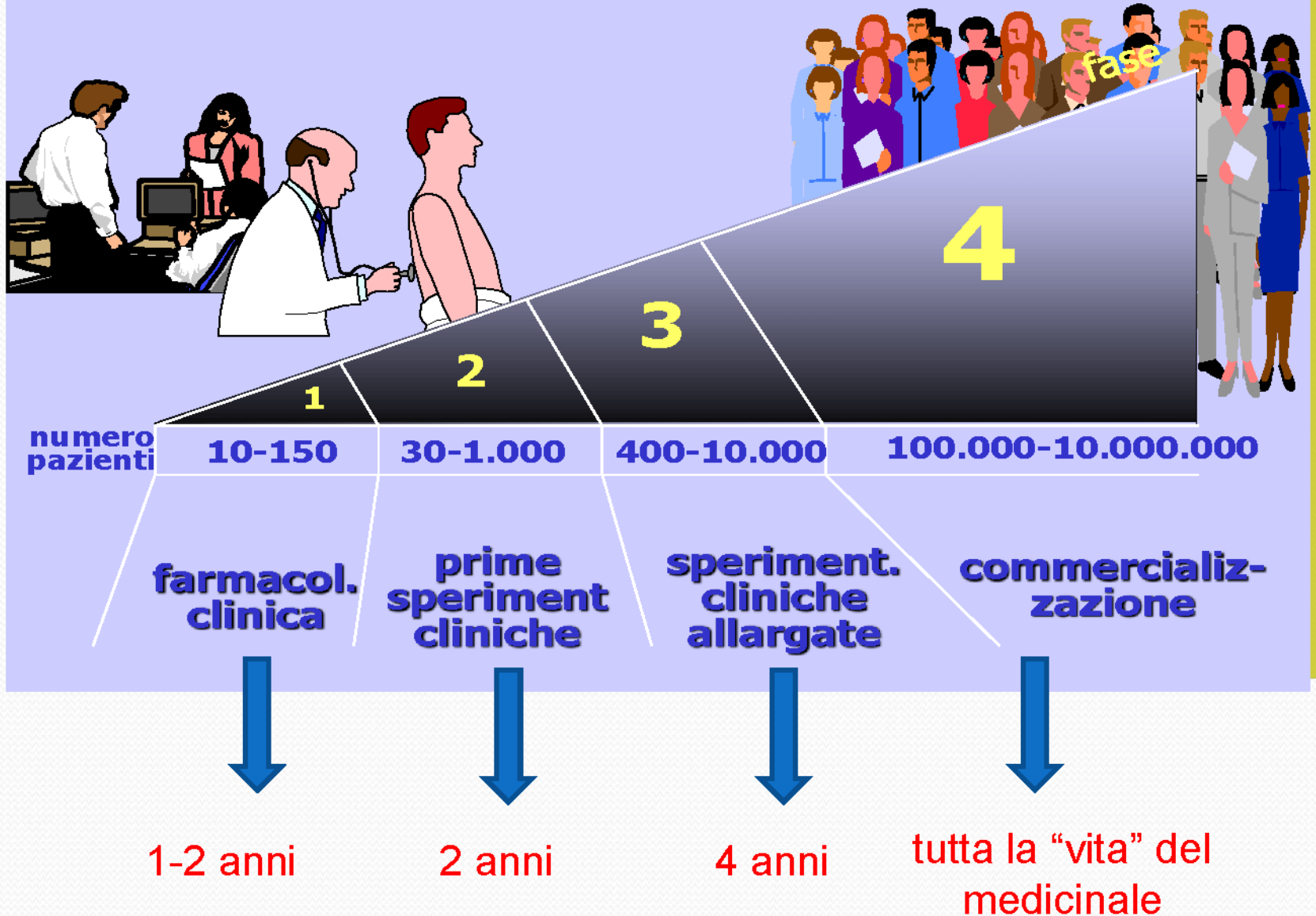
**Efficacia  
clinica**



**Reazioni  
avverse**

# LA VALUTAZIONE DELLA TOLLERABILITÀ

## numerosita' dei pazienti esposti al farmaco



## La farmacovigilanza ha 4 obiettivi principali :

1. riconoscere, il più rapidamente possibile, nuove reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'inglese *Adverse Drug Reaction*).
2. migliorare ed allargare le informazioni su ADR sospette o già note
3. valutare i vantaggi di un farmaco su altri o su altri tipi di terapia
4. comunicare l'informazione in modo da migliorare la pratica terapeutica.



## Altri Obiettivi

- identificazione di **interazioni farmacologiche**;
- riconoscimento degli **aumenti nella frequenza di reazioni avverse già note**;
- individuazione dei **fattori di rischio, anche in particolari gruppi di popolazione, e dei possibili meccanismi alla base delle reazioni avverse**;
- valutazione degli **aspetti quantitativi delle analisi rischio/beneficio e la diffusione delle informazioni necessarie per migliorare la prescrizione dei farmaci e la loro regolamentazione**;
- **educazione ed informazione dei pazienti**

## FASE IV : Post-marketing Surveillance

- Identificazione di reazioni avverse rare non evidenziate durante gli studi pre-marketing
- Monitoraggio delle reazioni avverse note (Post-licensure Monitoring)
- Identificazione dei fattori di rischio o di condizioni pre-esistenti che possono promuovere le reazioni avverse
- Fornire informazioni sulla sicurezza e l'efficacia dei farmaci nel tempo.

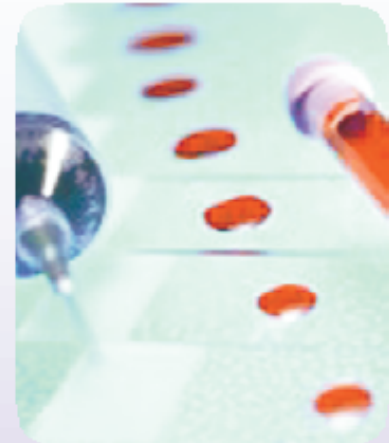


# **Perché la farmacovigilanza?**

**I trials clinici pre-marketing non sono sufficienti per garantire che il farmaco, una volta introdotto in commercio, abbia un beneficio superiore al rischio.**

# Limitazioni degli studi clinici

- breve durata della sperimentazione clinica
- popolazione selezionata
- indicazione ristretta
- ambiente della sperimentazione
- numero ristretto di pazienti



# Differenze tra mondo dei trial clinici e della medicina pratica



# Differenza tra gli studi clinici controllati e la normale pratica clinica

## Studi clinici

**$10^2 - 10^3$**

**breve termine**

**gruppi a rischio esclusi**

**ben definito**

**1 o pochi**

**costante**

**continuo**

**eventi ben raccolti**

*dimensioni del campione*

*durata*

*popolazione*

*problema clinico*

*numero di farmaci*

*dose*

*profilo d'uso*

*follow-up*

## Normale pratica clinica

**fino a  $10^6$**

**lunga durata**

**popolazione generale**

**spesso poco definito**

**a volte molti**

**spesso variabile**

**intermittente**

**meno accurato**

# Il “caso” talidomide

La nascita della moderna farmacovigilanza si deve in gran parte al caso **talidomide**, che rappresenta il più grande disastro farmacologico della storia, avendo causato gravi malformazioni congenite, soprattutto agli arti, in circa 10.000 neonati.

Nel 1961 il medico australiano McBride inviò alla rivista Lancet una lettera in cui suggeriva una connessione tra malformazioni congenite osservate in numerosi neonati ed il farmaco ipnotico ed anti-emetico talidomide, all'epoca molto utilizzato nella terapia della nausea e del vomito tipici delle fasi iniziali della gravidanza.

# La tragedia della talidomide: pietra miliare della Farmacovigilanza

Le donne trattate con talidomide davano alla luce neonati con gravi alterazioni congenite dello sviluppo degli arti (**focomelia, amelia**).

La prima segnalazione pubblicata su una rivista scientifica di larga diffusione (Lancet, 16 dicembre 1961) venne dal **Dott. W.G. McBride**, un ginecologo australiano. Poco tempo dopo, il farmaco venne ritirato dal mercato.



**1° caso di segnalazione spontanea**



# Il “caso” talidomide

In questo episodio sono presenti i principi cardine della farmacovigilanza:

- **osservazione di un evento avverso inatteso e grave in una popolazione di pazienti trattati con il farmaco;**
- **comunicazione alla comunità scientifica sulla base del semplice sospetto che possa esserci una relazione causale con il farmaco;**
- **necessità di condivisione delle informazioni.**

# Dopo la tragedia della talidomide, la segnalazione spontanea da:

## ➤ NON SISTEMATICA

- Non organizzata
- Non sollecitata
- Non regolamentata

## ➤ SISTEMATICA

- Organizzata
- Sollecitata
- Regolamentata

➤ **Inizio della segnalazione spontanea sistematica**



### SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTIONS

If you are suspicious that an adverse reaction may be related to a drug or combination of drugs please complete this Yellow Card. For reporting advice please see over. Do not be put off reporting because some details are not known.

<b>PATIENT DETAILS</b>					
Patient Initials: _____		Sex: M / F		Weight if known (kg): _____	
Age (at time of reaction): _____		Identification number (Your Practice / Hospital Ref.)*: _____			
<b>SUSPECTED DRUG(S)</b>					
Give brand name of drug and batch number if known					
_____	Route	Dosage	Date started	Date stopped	Prescribed for
_____	_____	_____	_____	_____	_____
<b>SUSPECTED REACTION(S)</b>					
Please describe the reaction(s) and any treatment given:					
					<b>Outcome</b>
					Recovered <input type="checkbox"/>
					Recovering <input type="checkbox"/>
					Continuing <input type="checkbox"/>
					Other <input type="checkbox"/>
Date reaction(s) started: _____		Date reaction(s) stopped: _____			
Do you consider the reaction to be serious? Yes / No					
If yes, please indicate why the reaction is considered to be serious (please tick all that apply):					
Patient died due to reaction	<input type="checkbox"/>	Involved or prolonged inpatient hospitalisation			<input type="checkbox"/>
Life threatening	<input type="checkbox"/>	Involved persistent or significant disability or incapacity			<input type="checkbox"/>
Congenital abnormality	<input type="checkbox"/>	Medically significant; please give details: _____			
<b>OTHER DRUGS (including self-medication &amp; herbal remedies)</b>					
Did the patient take any other drugs in the last 3 months prior to the reaction? Yes / No					
If yes, please give the following information if known:					
Drug (Brand, if known)	Route	Dosage	Date started	Date stopped	Prescribed for
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
<b>Additional relevant information</b> e.g. medical history, test results, known allergies, rechallenge (if performed), suspected drug interactions. For congenital abnormalities please state all other drugs taken during pregnancy and the last menstrual period.					
<b>REPORTER DETAILS</b>			<b>CLINICIAN (if not the reporter)</b>		
Name and Professional Address: _____			Name and Professional Address: _____		
_____			_____		
Post code: _____			Post code: _____		
Tel No: _____			Tel No: _____		
Speciality: _____			Speciality: _____		
Signature: _____			Date: _____		
					If you would like information about other adverse reactions associated with the suspected drug, please tick this box <input type="checkbox"/>

\* This is to enable you to identify the patient in any future correspondence concerning this report

# Sviluppi recenti

- **1990:** ICH – elaborazione di linee-guida relative alla sicurezza
- **2001:** inizio di Eudravigilance
- .....
- .....
- **2005:** COX II inibitori e rischio cardiovascolare
- ...
- **2010:** Glitazoni e rischio cardiovascolare
- **2012:** nuova legislazione europea di farmacovigilanza

# E dopo la segnalazione.....?



**Come stabilire se l'evento osservato è stato causato effettivamente dal farmaco?**

**REAZIONE AVVERSA**



**GENERAZIONE DI UN SEGNALE**



**APPROFONDIMENTO  
FARMACOLOGICO  
STUDI EPIDEMIOLOGICI**



**CONFERMA DELL'IPOTESI**



**IDENTIFICAZIONE DI EVENTUALI  
FATTORI DI RISCHIO**

**I procedimenti utilizzabili per stabilire il nesso di causalità tra farmaco ed evento sono diversi:**

- **giudizio clinico**
- **utilizzo di linee-guida per patologia**
- **applicazione di una serie di criteri di tipo "farmacologico"**
- **utilizzo di alberi decisionali o di algoritmi formali**

**Qualunque metodo si scelga, gli elementi fondamentali da prendere in considerazione sono i seguenti:**

- **intervallo temporale**
- **presenza di cause alternative**
- **risposta alla sospensione (*dechallenge*)**
- **risposta alla risomministrazione (*rechallenge*)**



**segnale d'allarme** ⇒: generazione di una ipotesi “il farmaco è legato ad un determinato effetto avverso” ⇒ rafforzamento dell'ipotesi (altre segnalazioni, altre informazioni sul farmaco) e valutazione preliminare dei dati disponibili ⇒ verifica e valutazione (e spiegazione) del segnale

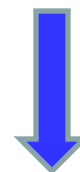


**Decisioni normative (ritiro, limitazioni e precauzioni d'uso)**

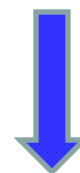
# Segnalazione



## SEGNALE



## IPOTESI



## VERIFICA



## DECISIONE



La descrizione di un evento clinico non previsto e/o non desiderato che il segnalatore ritiene che possa essere collegato al(i) farmaco(i) che il paziente assume

Non si fa niente  
Dear Doctor Letter  
Modifica Foglietto  
Illustrativo  
Ritiro del farmaco

## Le Reazioni Avverse da Farmaci (ADR)

La valutazione del ruolo di un farmaco nella comparsa di un evento indesiderato rappresenta un classico **processo diagnostico**.

È una **diagnosi differenziale** perché bisogna escludere che siano altri i fattori causa dell'ADR. In uno studio clinico il 58% dei soggetti che ricevevano un placebo, accusarono uno o più "effetti collaterali" durante il trattamento, al punto che le infermiere, ignare di ciò che si stava somministrando, richiesero, per alcuni soggetti, la sospensione del trattamento a causa degli effetti apparentemente tossici del medicamento ([10](#)). In un altro studio l'81% di persone apparentemente sane, che non stavano assumendo nessun medicamento, lamentavano sintomi spesso sovrapponibili ad effetti indotti da farmaci, quali fatica, incapacità a concentrarsi e sonnolenza eccessiva ([11](#)).

È una **diagnosi differenziale non semplice**, perché le ADR possono insorgere attraverso le stesse vie fisiologiche e patologiche delle normali malattie. Infatti, molte delle reazioni avverse non rappresentano entità cliniche nuove, bensì sintomi o segni già ben conosciuti, che variano da banali effetti a malattie specifiche e gravi, così come esemplificato da Evans:

- 1) **la stessa sintomatologia clinica (es. vomito o tosse) può essere prodotta da un largo numero di farmaci ed anche da cause non farmacologiche;**
- 2) **lo stesso farmaco (es. morfina) può produrre un gran numero di reazioni avverse;**
- 3) **il farmaco predominante in una data reazione avversa può variare in base a vari fattori (età della popolazione, indicazioni approvate per il farmaco, abitudini prescrittive);**
- 4) **nel singolo paziente è spesso impossibile provare il nesso causale del farmaco sospettato;**
- 5) **l'eziologia, la fisiopatologia e la frequenza di molti eventi comuni sono ancora ignoti.**

Per alcuni farmaci l'effetto avverso compare dopo che il farmaco è stato assunto continuamente per lungo tempo.

**La cloroquina**, dopo 1-2 mesi di terapia, avendo particolare affinità per la melanina, può accumularsi nell'epitelio corneale, causando nel 30-70% dei pazienti cheratopatia, e nella retina causando retinopatia pigmentosa e cecità.

**L'amiodarone**, causando lentamente deposizione di lipofuscine nei tessuti, può produrre nefropatia, alveolite polmonare, microdepositi corneali, danni epatici ed aumentare la sensibilità cutanea alla luce solare.

L'incidenza di adenocarcinoma vaginale è statisticamente aumentato nelle figlie di donne che hanno assunto **stilbestrolo** durante la gravidanza al fine di prevenire un aborto.

È un **riconoscimento soggettivo ed impreciso**, complicato dal fatto che talvolta è impossibile stabilire una connessione fra farmaco ed ADR.

In uno studio condotto in Francia sono state valutate 75 ADR, coinvolgenti 120 farmaci, sia interpellando 59 medici che applicando il metodo standardizzato di valutazione della causalità. Solo nel 6% dei casi si è ottenuto un accordo completo fra medici e metodo standardizzato. I medici hanno valutato il 60% delle ADR come molto probabili o probabili ed il 32% come dubbie/possibili. Con il metodo standardizzato di causalità le stesse ADR sono state valutate dubbie/possibili nel 89% dei casi e probabili solo in 11 casi.

È una **diagnosi eziologica** che si basa sull'evidenza a favore o contro una **relazione temporale fra farmaco ed insorgenza dell'evento indesiderato**. Il **criterio cronologico** è di gran lunga quello più importante, quello più ovvio e quello meno opinabile per collegare l'evento al farmaco. Un evento avverso che insorga prima di iniziare un trattamento non può essere dovuto al trattamento. Al contrario, quando un evento compare dopo alcuni minuti o ore dalla somministrazione del farmaco, vi è una buona probabilità che esso sia imputabile al farmaco. Se l'intervallo è di alcuni giorni o settimane, la probabilità che il farmaco ne sia la causa dipenderà dall'evento. Il **decorso** della reazione avversa nel tempo è un altro elemento importante da tenere presente. Una reazione avversa che scompare mentre il trattamento è ancora in corso ha poche probabilità di essere causata dal farmaco. Le probabilità aumentano se l'interruzione della terapia fa scomparire l'evento o lo riduce. Una reazione che, dopo la sospensione del farmaco (**dechallenge**), ricompaia nello stesso identico modo alcuni giorni o settimane senza una nuova assunzione del farmaco ha poche probabilità che sia stata indotta dal farmaco. Al contrario una reazione, che, scomparsa dopo la sospensione del farmaco, ricompare ad una successiva nuova somministrazione dello stesso farmaco (**rechallenge**), ha una altissima probabilità di essere imputabile al farmaco.

**Per le suddette difficoltà, la FDA propone di seguire il seguente schema nella valutazione di una reazione possibilmente correlata ad un farmaco:**

- assicurarsi che il farmaco prescritto è quello acquistato dal paziente
- assicurarsi che il farmaco è stato realmente assunto
- verificare che la reazione ha avuto inizio dopo, e non prima, che il farmaco è stato assunto
- determinare l'intervallo di tempo fra inizio del trattamento farmacologico ed inizio della reazione avversa
- interrompere la somministrazione del farmaco (dechallenge) e monitorare le condizioni del paziente, osservando se vi è un miglioramento della sintomatologia
- **se è possibile**, somministrare nuovamente il farmaco (rechallenge) e osservare se la reazione ricompare. È evidente che ciò non è sempre possibile. Inoltre vi è sempre la possibilità che l'iniziale esposizione al farmaco desensibilizzi il paziente e che pertanto l'ADR non compaia alla successiva esposizione
- utilizzare la propria esperienza clinica e la letteratura relativa alle ADR per conferma. Consultare anche l'industria produttrice del farmaco. Ricordare che le reazioni avverse di tipo B insorgono raramente e pertanto l'ausilio della propria esperienza clinica e della letteratura è talvolta difficile se non impossibile
- tenere presente la possibilità di interazioni farmaco - farmaco, farmaco - cibo e farmaco - mezzi diagnostici, poiché molti pazienti, specie se ospedalizzati, assumono più farmaci
- quantificare, ove possibile, la concentrazione del farmaco nell'organismo. Alcuni farmaci permangono nell'organismo per settimane dopo che la somministrazione è stata interrotta.



La relazione di causalità fra farmaco e reazione avversa è classificata dal WHO International Drug Monitoring Programme come:

**CERTA.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. **La reazione deve migliorare con il dechallenge e ricomparire con il rechallenge.**

**PROBABILE.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. **La reazione deve migliorare con il dechallenge.** Non è necessario il rechallenge perché la reazione avversa rientri in questa definizione.

.

**POSSIBILE.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una plausibile sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche. La reazione deve essere già stata osservata per il farmaco sospettato. **Non è necessario avere informazioni sull'effetto del dechallenge.**

**IMPROBABILE.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una sequenza temporale dall'assunzione del farmaco che rende improbabile una connessione causale o in cui altri farmaci o sostanze chimiche o la malattia del paziente possono spiegare l'evento osservato.

**CONDIZIONATA / INCLASSIFICATA.** Quando è un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che viene riportato come una reazione avversa, che necessita di più dati per una appropriata valutazione o per la quale si stanno valutando dati ulteriori.

**NON VALUTABILE / INCLASSIFICABILE.** Una segnalazione che riporta una reazione avversa che non può essere giudicata a causa della mancanza o contraddittorietà delle informazioni e che non può essere verificata o supportata da altre informazioni.

# Gravità della ADR

## Classificazione della gravità:

**Livello 1:**L'ADR insorge, ma non richiede che venga modificato il trattamento con il farmaco sospettato.

**Livello 2:**L'ADR richiede che il farmaco sospettato venga sospeso, interrotto o che ne venga modificata la posologia. Non è richiesto un antidoto o altro trattamento. Non si determina un prolungamento dello stato di malattia.

**Livello 3:**L'ADR richiede che il farmaco sospettato venga sospeso, interrotto o che venga modificata la posologia e/o che sia necessario un antidoto o un altro trattamento. Non si determina un prolungamento dello stato della malattia.

**Livello 4:**a) una ADR di livello 3 che prolunghi lo stato di malattia di almeno un giorno b) L'ADR causa ricovero.

**Livello 5:**Una ADR di livello 4 che richieda una unità di terapia intensiva.

**Livello 6:**Una ADR che causa un danno permanente al paziente.

**Livello 7:**Una ADR che in maniera diretta o indiretta causi la morte del paziente.

# Nesso di causalità farmaco-evento avverso secondo la WHO

*Per armonizzare la regolamentazione dei farmaci nei paesi dell'Unione europea, la farmacovigilanza UE ha proposto le seguenti categorie di causalità:*

## **IMPROBABILE**

Un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) con una correlazione temporale dall'assunzione del farmaco che rende improbabile una relazione causale e in cui altri farmaci, sostanze chimiche o la malattia del paziente possono spiegare l'evento osservato.

# Nesso di causalità farmaco-evento avverso secondo la WHO

## POSSIBILE

Un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una ragionevole *sequenza temporale dall'assunzione del farmaco ma che potrebbe essere spiegato* dalla malattia per la quale il farmaco é impiegato né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.

# Nesso di causalità farmaco-evento avverso secondo la WHO

## PROBABILE

Un evento (inclusa l'alterazione di un parametro di laboratorio) che insorge con una *ragionevole sequenza temporale dall'assunzione del farmaco e che non può essere spiegato dalla malattia per il quale il farmaco è impiegato, né dalla concomitante assunzione di altri farmaci o sostanze chimiche.*

La reazione deve migliorare con il *dechallenge (interruzione della Terapia)*.

*Non è necessario il rechallenge (ripresa dell'effetto alla riassunzione del farmaco) perché la reazione avversa rientri in questa definizione.*

# Il sistema nazionale di farmacovigilanza fa capo all' **AIFA**



[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)

## ***D.Lvo 8 aprile 2003, n.95***

I medici e gli altri operatori sanitari devono segnalare tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività.

Devono comunque essere segnalate tutte le sospette reazioni avverse osservate (gravi, non gravi, attese e inattese) da tutti i vaccini e da farmaci posti sotto monitoraggio intensivo e inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero della Salute.



## Le informazioni sui rischi associati ai farmaci possono derivare da diverse fonti:

- Segnalazioni spontanee di singoli casi di sospette reazioni avverse da parte di operatori sanitari;
- Studi post-autorizzazione che comprendono gli studi farmacoepidemiologici;
- Banche dati sanitarie informatizzate;
- Informazione pre-clinica di sperimentazioni animali e informazioni dalle ricerche cliniche su un farmaco;
- Informazioni inerenti la fabbricazione, la conservazione, la vendita, la distribuzione, la dispensazione, i modelli di utilizzo, prescrizione e somministrazione ai pazienti di un farmaco;
- Letteratura medica;
- Altre fonti di informazione come quelle relative all'utilizzo scorretto e all'abuso dei farmaci che possano ripercuotersi sulla valutazione dei benefici e dei rischi dei farmaci;
- Altre autorità sanitarie e organismi sanitari nazionali e internazionali.

# Metodiche di farmacovigilanza

**Segnalazione spontanea**

**Studi di coorte**

**Studi caso-controllo**

**Monitoraggio intensivo**

**Record linkage**

**Banche dati su morbilità/mortalità**

# La segnalazione spontanea

Rappresenta l'approccio che svolge indubbiamente il ruolo più importante nel rilevare le ADRs e con il miglior costo/efficacia. Si può differenziare in "aneddotica" ed in "volontaria/organizzata".

## Segnalazione aneddolica

È rappresentata dalla comunicazione ad una rivista, da parte di un medico, di un evento indesiderato insorto in un suo paziente, sotto forma di breve lettera o *case report*.

L'efficienza dei sistemi di segnalazione spontanea di ADR si fonda sui presupposti che:

- un evento avverso che si verifica in un paziente in trattamento con uno o più farmaci possa essere riconosciuto come tale;
- che possa essere sospettata l'esistenza di un rapporto causale tra insorgenza dell'evento e assunzione di un farmaco;
- che l'evento venga segnalato.

## Segnalazione volontaria/organizzata

Nel 1968 l'OMS ha iniziato un programma per monitorizzare le ADRs e così rendere possibile l'identificazione di quelle che per la loro rarità non potevano essere identificate dai trials clinici. A questo programma partecipano oggi oltre 60 nazioni, fra cui, dal 1975, anche l'Italia.

Sistema di segnalazione volontaria, ma organizzata, che chiede ai medici di compilare una scheda ogni qualvolta essi osservano un evento clinico che sospettano essere una ADR (In Italia la segnalazione è diventata obbligatoria dal dicembre 1987). La scheda è fornita dalle autorità sanitarie competenti (in Italia l'AIFA; in USA la FDA, in Inghilterra il CSM, ecc.) e, una volta compilata, deve essere inviata il più presto possibile ad un centro nazionale di raccolta. Tali centri nazionali sono identificati dai governi di ciascuna nazione.



### SCHEDA UNICA DI SEGNALEZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Invitare il responsabile di farmacia/ciudadelle strutture di appartenenza e gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: [www.agenziafarmaco.it/it/risorsepubbliche](http://www.agenziafarmaco.it/it/risorsepubbliche)



1. INIZIALI PAZIENTE <i>(nome e cognome)</i>	2. DATA DI NASCITA o ETÀ	3. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INDEGNITÀ REAZIONE	5. ORIGINE DI NCA	CODICE SEGNALEZIONE
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA VESTIGAZIONE	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta <input type="checkbox"/>		1.e. ALLATTI FARMICI
<input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO					
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTI UGALI DIAGNOSI <i>(Se il segnalatore è un medico)</i>					
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVA ADERIVA DA: <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE			9. CAUSITA' DELLA REAZIONE: CAUSE: <input type="checkbox"/> ECCESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIA CONGENITA/DIRITTO INDEGNATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE ERISSIBILE <input type="checkbox"/> NON CAUSA		
9. EVENTI UGALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR <i>(riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti)</i>			10. ESITO DATA:		
11. AZIONE INIZIATA/ESIT (specificare):			<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUM <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> ECCESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
(In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20)					

#### INFORMAZIONI SUI FARMACI

12. FARMACI/ SOSTANZE IOTI <i>(indicare il nome delle specialità medicinale o del generico). Riportare il numero di lotte per vaccini e medicinali biologi</i>					
A) <input type="checkbox"/>	13. LOTTO <input type="checkbox"/>	14. DOSAGGIO/FREQUENZA <i>(specificare)</i> <input type="checkbox"/>			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="checkbox"/>	16. DURATA DELL'USO: DALL' <input type="checkbox"/> AL <input type="checkbox"/>				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARSITI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
B) <input type="checkbox"/>	13. LOTTO <input type="checkbox"/>	14. DOSAGGIO/FREQUENZA <i>(specificare)</i> <input type="checkbox"/>			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="checkbox"/>	16. DURATA DELL'USO: DALL' <input type="checkbox"/> AL <input type="checkbox"/>				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARSITI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
C) <input type="checkbox"/>	13. LOTTO <input type="checkbox"/>	14. DOSAGGIO/FREQUENZA <i>(specificare)</i> <input type="checkbox"/>			
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="checkbox"/>	16. DURATA DELL'USO: DALL' <input type="checkbox"/> AL <input type="checkbox"/>				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARSITI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO				
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione					

Prego, girare il foglio →

21. INDICAZIONI O ALIOTI MOTIVI PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO <i>(a indicare l'anno riferimento a farmaci indicati precedentemente)</i>	
A) <input type="checkbox"/>	
B) <input type="checkbox"/>	
C) <input type="checkbox"/>	
22. FARMACI/ CONCOMITANTI <i>(indicare il nome delle specialità medicinale o del generico). Riportare il numero di lotte per vaccini e medicinali biologi</i>	
A) <input type="checkbox"/>	23. LOTTO <input type="checkbox"/> 24. DOSAGGIO/FREQUENZA <i>(specificare)</i> <input type="checkbox"/>
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="checkbox"/>	26. DURATA DELL'USO: DALL' <input type="checkbox"/> AL <input type="checkbox"/>
27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	30. SONO RICOMPARSITI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
B) <input type="checkbox"/>	23. LOTTO <input type="checkbox"/> 24. DOSAGGIO/FREQUENZA <i>(specificare)</i> <input type="checkbox"/>
25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE <input type="checkbox"/>	26. DURATA DELL'USO: DALL' <input type="checkbox"/> AL <input type="checkbox"/>
27. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	28. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
29. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	30. SONO RICOMPARSITI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione	
21. INDICAZIONI O ALIOTI MOTIVI PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO <i>(a indicare l'anno riferimento a farmaci indicati qui sopra)</i>	
A) <input type="checkbox"/>	B) <input type="checkbox"/>
22. USO CONCOMITANTE DI ALIOTI FARMACI A BASE DI PIANI E OMCIONALI, INTI EGGIATI OR ALIMENTARI, ecc. <i>(specificare)</i>	
23. CONCLUSIONI (PREDIZIONI) E/O CONCOMITANTI <i>(se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'ammontare ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)</i>	
24. ALIOTI INFORMAZIONI	
<b>INFORMAZIONI SULLA SEGNALEZIONE E SUL SEGNALETORE</b>	
25. INDICARE SE LA REAZIONE E' STATA OSSERVATA NEL CAMBIO DI: <input type="checkbox"/> Progetto di Farmacovigilanza Attiva <input type="checkbox"/> Registro Farmaco <input type="checkbox"/> Studio Osservazionale, specificare: titolo studio <input type="checkbox"/> tipologia <input type="checkbox"/> numero <input type="checkbox"/>	
26. QUALIFICA DEL SEGNALETORE: <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> PEDIATRA LIBERA SCelta <input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> MEDICO DISTRETTO <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> INFERMIERE <input type="checkbox"/> CAV <input type="checkbox"/> ALTRO <i>(specificare)</i> <input type="checkbox"/>	27. DATI DEL SEGNALETORE <i>(dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)</i> NOME E COGNOME: <input type="checkbox"/> INDIRIZZO: <input type="checkbox"/> TEL E FAX: <input type="checkbox"/> E-MAIL: <input type="checkbox"/>
28. ASL DI APPARTENENZA: <input type="checkbox"/>	29. REGIONE: <input type="checkbox"/>
40. DATA DI COMPLEZIONE: <input type="checkbox"/>	41. FIRMA DEL SEGNALETORE: <input type="checkbox"/>



## SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: [www.agenziafarmaco.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.it/it/responsabili))



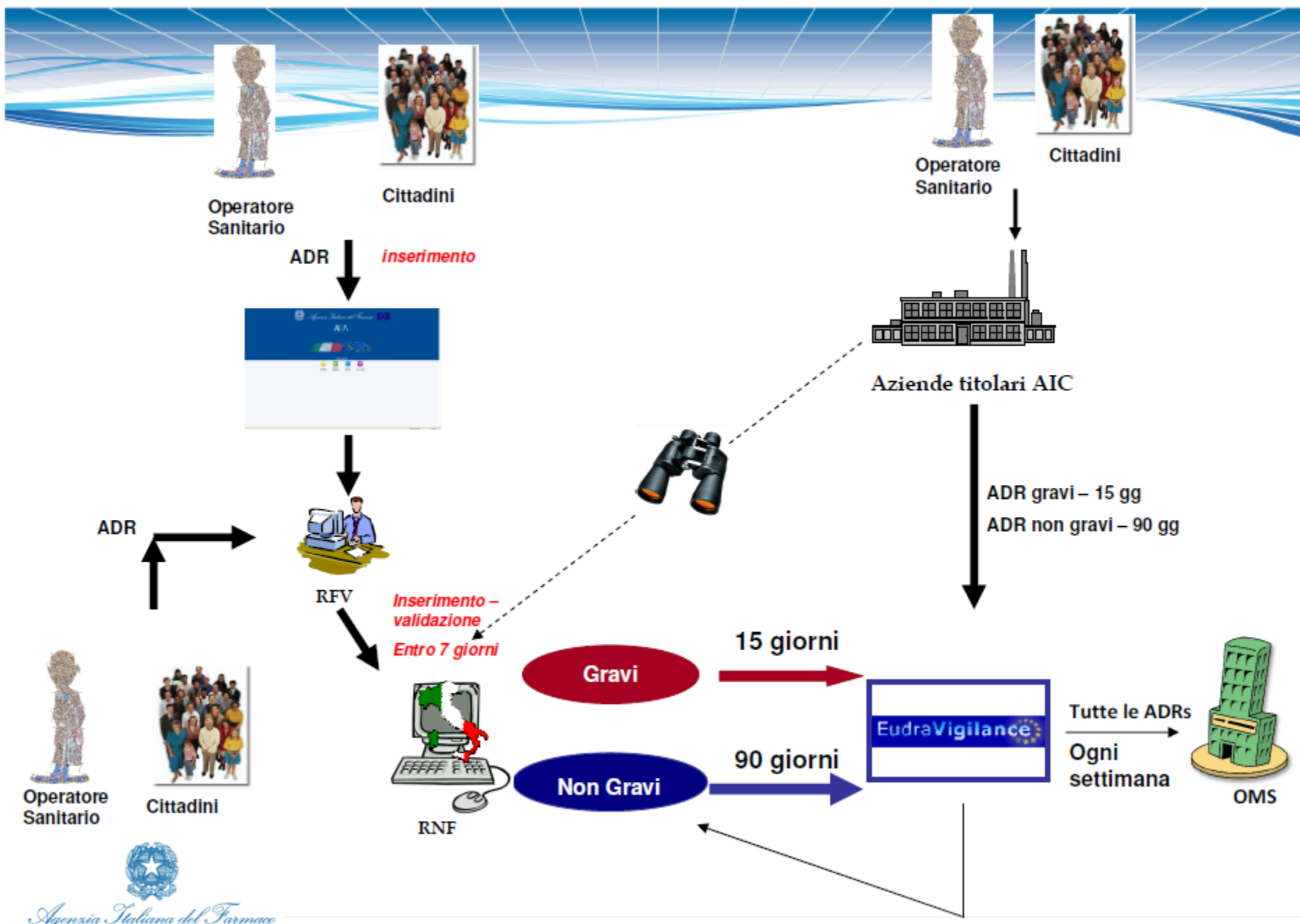
<b>1. INIZIALI PAZIENTE</b> <i>Nome - Cognome</i>	<b>2. DATA di NASCITA o ETÀ</b>	<b>3. SESSO</b> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	<b>4. DATA IN SORGENZA REAZIONE</b>	<b>5. ORIGINE ETNICA</b>	<b>CODICE SEGNALAZIONE</b>
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> sconosciuta <input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre	1.e. ALLATTAMENTO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
<b>6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI</b> (*se il segnalatore è un medico)					
<b>7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA:</b> <input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO <input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO <input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE <input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE			<b>8. GRAVITA' DELLA REAZIONE:</b> <b>GRAVE</b> <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE  <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
<b>9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR</b> (riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti):			<b>10. ESITO DATA:</b>		
<b>11. AZIONI INTRAPRESE</b> (specificare):			<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
<i>In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20</i>					

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)					
(da compilare a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	6. CODICE SEGNALAZIONE
7. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* (se il segnalatore è un medico)			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE:		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (riportare risultati e dare in caso gli scostamenti) (solo dati esigui)			<input type="radio"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE DEFICIT NEL NEONATO <input type="radio"/> NON GRAVE		
			9. ESITO		
10. AZIONI INTRAPRESSE (specificare)			<input type="radio"/> RISOLUZIONE COMPISTA ADR IL ___/___/___ <input type="radio"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="radio"/> MIGLIORAMENTO <input type="radio"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="radio"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dubbio alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="radio"/> NON DISPONIBILE		
In caso di sospensione compilare i campi da 15 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
14. ANTECEDENTI ESISTENTI (se il segnalatore è un medico)					
A) _____		15. LOTTO _____		16. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: CHI _____		16. _____	
B) _____		15. LOTTO _____		16. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: CHI _____		16. _____	
C) _____		15. LOTTO _____		16. DOSAGGIO/DIE _____	
14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____		15. DURATA DELL'USO: CHI _____		16. _____	
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi ed il richiamo e l'ora della somministrazione					
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?		a. si / no		b. si / no	
17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		a. si / no		b. si / no	
18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?		a. si / no		b. si / no	
18. SONO RICORSE I SERVIZI DOPO LA REAMMINISTRAZIONE?		a. si / no		b. si / no	
19. INDICAZIONE O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO E' STATO USATO:					
20. FARMACI CONCOMITANTI (E), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
21. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PRATTE OFFICIALI, OMOEPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
22. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'eventuale vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE					
23. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			24. DATI DEL SEGNALATORE		
23. MEDICO O MEDIO SAN. ORDINARIO		23. MEDICO O MEDIO SAN. SPECIALISTA		23. ESAME E COGNOME	
23. MEDICO OSPEDALIERO		23. FARMACISTA		23. SERVIZIO	
23. SPECIALISTA		23. ALTRO		23. SEGRETERIA	
25. DATA DI COMPIAZIONE			26. FIRMA DEL SEGNALATORE		
27. CODICE ASL			28. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		

## Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (DM 12 dicembre 2003)

*Nel caso di segnalazione di reazioni avverse a vaccini è necessario riportare anche l'ora della somministrazione ed il numero di dose (I, II o di richiamo). Inoltre vanno specificati il lotto e la data di scadenza.*





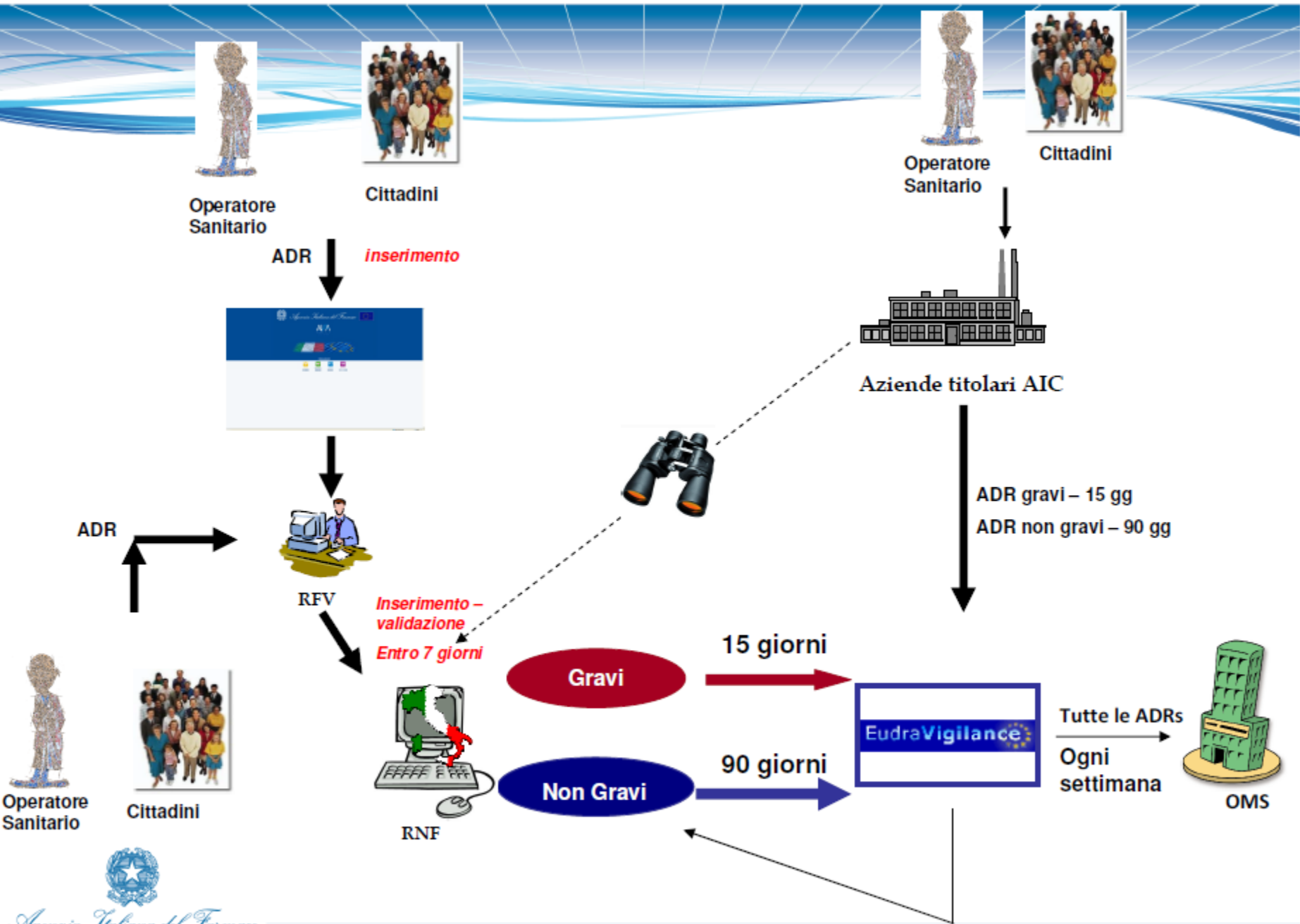
## **CIRCOLARE 24 settembre 1997 n. 12**

Note esplicative al decreto legislativo 18 febbraio 1997, n.44: "Attuazione della direttiva 93/39/CEE che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 54 del 6 marzo 1997

**Gli intervalli di tempo da rispettare tra la data in cui è stata ricevuta la comunicazione della presunta reazione avversa (ADR) e la sua trasmissione, sono i seguenti:**

### ***D.Lvo 8 aprile 2003, n.95 :***

i medici e gli altri operatori sanitari devono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza, o della ASL competente per territorio o, nel caso di cliniche o case di cura, tramite la Direzione sanitaria.



Le strutture sanitarie - Aziende unità sanitarie locali, Aziende ospedaliere, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico - devono nominare un **responsabile di farmacovigilanza** della struttura che provvede a registrarsi alla rete nazionale di farmacovigilanza al fine dell'abilitazione necessaria per la gestione delle segnalazioni. Le strutture sanitarie private, al fine di assolvere ai compiti di farmacovigilanza, fanno riferimento al responsabile di farmacovigilanza della Azienda unità sanitaria locale competente per territorio.

## Il responsabile del servizio di farmacovigilanza assicura:

- l'istituzione e il funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutte le presunte reazioni avverse comunicate al personale della società ed agli informatori medico-scientifici, siano raccolte, ordinate e accessibili in un unico luogo;
- che tutte le informazioni relative alla sicurezza dei prodotti, successive all'atto dell'autorizzazione siano portate rapidamente a conoscenza del personale sanitario anche tramite i contatti del servizio di informazione scientifica della propria azienda;
- l'elaborazione di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, da sottoporre alle autorità competenti secondo le modalità stabilite dall'AIFA, che tiene conto delle indicazioni dei competenti organismi internazionali e comunitari;
- la trasmissione alla struttura sanitaria di pertinenza delle segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi o inattese avvenute sul territorio nazionale ricevute direttamente dal segnalatore e non tramite la rete nazionale di farmacovigilanza;
- la trasmissione, in maniera rapida ed esauriente, ad ogni richiesta dell'AIFA, di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi di un medicinale, comprese le informazioni riguardanti i volumi di vendita o di prescrizione dello stesso.

Il **responsabile di farmacovigilanza** provvede all'inserimento della segnalazione nella banca dati della rete di farmacovigilanza nazionale.

L'inserimento in rete va effettuato entro e non oltre 7 giorni solari dal ricevimento della segnalazione.

Eventuali aggiornamenti delle sospette reazioni avverse possono essere richiesti al segnalatore unicamente dal responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o da un suo delegato, o da personale dell'AIFA, in tutti i casi ciò è ritenuto necessario.

Gli aggiornamenti devono comunque essere richiesti in caso di reazioni avverse gravi, salvo che la segnalazione originaria non sia già completa di informazioni aggiornate o non ulteriormente aggiornabile. Il richiedente provvede ad inserire in rete i dati acquisiti aggiornando la scheda inserita.

Il responsabile di farmacovigilanza è tenuto ad acquisire dal segnalatore una relazione clinica dettagliata, da trasmettere all'AIFA, entro quindici giorni solari, per tutti i casi di reazioni avverse ad esito fatale.

(...) Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di medicinali deve disporre, a titolo stabile e continuativo, di un **responsabile del servizio di farmacovigilanza**, in possesso della laurea in medicina e chirurgia o in farmacia, o in chimica e tecnologia farmaceutica, o in biologia o in chimica, (...), o rispettive lauree specialistiche (...).

Il titolare dell'AIC è tenuto a registrare e a notificare immediatamente, e comunque entro quindici giorni solari da quando ne ha avuto notizia, qualunque sospetta reazione avversa grave da farmaci verificatasi in Italia segnalatagli da personale sanitario alla struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore e, ove non fosse possibile identificare tale struttura, all'AIFA.

L'AIFA provvede affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da farmaci verificatesi sul territorio nazionale siano immediatamente messe a disposizione del titolare dell'AIC e comunque entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della comunicazione.

L'AIFA provvede altresì affinché tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse gravi da farmaci verificatesi nel territorio nazionale siano messe a disposizione dell'EMA e degli altri Stati membri entro quindici giorni solari dalla data di ricevimento della loro comunicazione.

L'AIFA dà altresì tempestiva notizia al pubblico, mediante il sito internet, del contenuto di tali segnalazioni.

L'AIFA fornisce immediatamente all'EMA ed ai centri nazionali di farmacovigilanza degli altri Stati membri ed al titolare dell'AIC, informazioni su eventuali modifiche, sospensioni o revoche dell'autorizzazione di un medicinale determinate da motivi di tutela della salute pubblica. In caso di sospensione determinata da motivi di urgenza, l'informazione all'EMA, alla Commissione Europea e agli altri Stati membri deve essere trasmessa entro il giorno lavorativo seguente.



## 8. Portale web nazionale

- L'AIFA sviluppa e aggiorna la sezione dedicata ai medicinali, presente sul proprio portale web, collegata al portale web europeo dei medicinali istituito a norma dell'articolo 26 del Regolamento (CE) n. 726/2004.
- Sul proprio portale web, l'AIFA mette a disposizione del pubblico almeno i seguenti elementi:
  - a) **rapporti di valutazione pubblici**, unitamente a una loro sintesi;
  - b) **riassunti delle caratteristiche del prodotto** e fogli illustrativi;
  - c) **riassunti dei piani di gestione del rischio** per i medicinali autorizzati a norma del presente decreto;
  - d) **elenco dei medicinali di cui all'articolo 23** del Regolamento (CE) n. 726/2004;
  - e) **informazioni sulle diverse modalità per la segnalazione** di sospette reazioni avverse dei medicinali alle autorità competenti sul territorio nazionale da parte degli operatori sanitari e dei pazienti, compresi i **moduli con maschera web di inserimento dati**, di cui all'articolo 25 del Regolamento (CE) n. 726/2004.

## 9. Elenco dei medicinali soggetti a monitoraggio aggiuntionale

- L'elenco contiene un link elettronico alle informazioni sui prodotti e al riassunto del piano di gestione dei rischi
- L'EMA elimina un medicinale dall'elenco **cinque anni** dopo la data di riferimento dell'Unione di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 5, della Direttiva 2001/83/CE
- Tuttavia, la Commissione o la competente autorità nazionale, se del caso, previa raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, **possono prorogare detta scadenza**
- Per i medicinali compresi in tale elenco, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo contengono la **dicitura "Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntionale"**. Tale dicitura è preceduta da un **simbolo nero** scelto dalla Commissione previa raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza entro il 2 gennaio 2012 ed è seguita, se del caso, da una specifica nota esplicativa standard.



# UNDER-REPORTING (SOTTOSEGNALAZIONE)

I **sette peccati mortali** dei medici secondo William Inman: perchè i medici non segnalano le ADR:

## Complacency

L'erronea convinzione che vengono commercializzati soltanto farmaci 'sicuri'

## Fear

Timore di essere coinvolti in cause legali

## Guilt

Senso di colpa per aver causato danni al paziente a causa del trattamento prescritto

## Ambition

Desiderio di raccogliere e pubblicare una casistica personale

## Ignorance

Ignoranza delle procedure per la segnalazione

## Diffidence

Timore di segnalare sulla base di sospetti che potrebbero rivelarsi infondati

## Lethargy

Un insieme di tendenza a procrastinare la segnalazione, disinteresse, mancanza di tempo, indisponibilità del modulo di segnalazione, ecc.



Questa notizia è disponibile anche in ...

Attualità area Operatore sanitario

Ambiti di attività - Sicurezza

Tutte le attualità

### Argomenti correlati

- I Segnali di Farmacovigilanza
- Elenco dei Segnali

## I Segnali di Farmacovigilanza

Sicurezza

[www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it) - sezione Sicurezza:

16/09/2010

Nella [sezione](#) dedicata alla sicurezza dei farmaci, sono pubblicati i [segnali](#) emersi dall'analisi delle schede di segnalazione spontanea contenute all'interno di un'unica banca dati, definita GIF\*/AIFA, che nasce dall'unione di due archivi: il database della Rete Nazionale di [Farmacovigilanza](#) (RNF), istituita nel 2001, e il database GIF (schede di segnalazione delle regioni appartenenti al gruppo GIF inserite dal 1988 al 2006).

L'analisi comprende sia una valutazione qualitativa caso per caso (case-by-case assessment) e sia una analisi quantitativa con tecniche di data-mining per arrivare ad una valutazione statistica del rischio (PRR = Proportional Reporting Ratio).

Si specifica che questi segnali, riguardanti una possibile associazione tra un [evento avverso](#) ed un farmaco, si basano su dati preliminari e non conclusivi e necessitano di ulteriori dati per confermare o

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>

# Siti utili

- [www.iss.it](http://www.iss.it) Istituto Superiore di Sanità
- [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int) European Agency for the Evaluation of Medicinal products
- [www.fda.gov/cber](http://www.fda.gov/cber) Food and Drug Administration (USA)
- [www.usp.org](http://www.usp.org) United States Pharmacopeia
- [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it) AIFA

# **Normativa di farmacovigilanza**

## **DL n. 219/2006**

**La normativa europea in materia di farmacovigilanza è stata modificata con l'adozione nel 2010, del Regolamento UE 1235/2010, la cui applicazione è operativa dal 2 luglio 2012, e della Direttiva 2010/84/UE.**

## **NUOVA LEGISLAZIONE**

**Tipologia di ADR da segnalare**

- I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare le sospette reazioni avverse di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività.**

## **FARMACISTI (RUOLO E NUMERI) ???**

Se fino al 2003 i farmacisti erano tenuti a segnalare solo le reazioni avverse a farmaci non soggetti a prescrizione medica, con i decreti legislativi 95/2003 e 219/06 i farmacisti, così come tutti gli operatori sanitari, sono tenuti a segnalare le reazioni avverse a qualunque farmaco.

### **IN ITALIA.**

Dal 2001 al 18 maggio 2009 nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono state inserite 3.568 segnalazioni di sospette reazioni avverse provenienti da farmacisti che corrispondono al 5% delle segnalazioni totali.

In questi ultimi anni l'attenzione dei farmacisti verso le reazioni avverse ai farmaci è aumentata: se nel 2007 le loro segnalazioni erano il 7% del totale, nel 2008 questo valore è salito all'11% per toccare un picco del 14% nei primi cinque mesi del 2009.

Nel 2008, la percentuale di segnalazioni da farmacisti ha superato la media nazionale dell'11% in tre regioni: Lombardia (17%), Toscana (18%) e Puglia (20%).

Il 12% delle segnalazioni da farmacisti è grave, il 78% non grave e il 10% non ha un livello di gravità definito.

Le principali reazioni avverse segnalate si riferiscono a patologie della cute e del tessuto sottocutaneo (22%), gastrointestinali (18%), del sistema nervoso (12%), sistemiche, a condizioni relative alla sede di somministrazione (11%) e infine ai disturbi respiratori (9%).

I principi attivi a cui sono stati attribuiti con maggiore frequenza le reazioni avverse sono stati: acido acetilsalicilico, amoxicillina (da sola o in associazione con l'acido clavulanico), warfarin, ketoprofene, paracetamolo, ibuprofene e nimesulide.

Le segnalazioni da parte dei farmacisti sono di grande importanza sia per la stretta vicinanza al cittadino nella pratica quotidiana, sia perché essi possono venire a conoscenza degli eventi avversi associati ai farmaci di automedicazione o da banco con maggiore probabilità rispetto ai medici. I pazienti sono scarsamente consapevoli del rischio connesso all'utilizzazione dei farmaci OTC, ed è quindi importante svolgere un'attività di vigilanza su tali prodotti.

E' in questo ambito che l'attività del farmacista è particolarmente importante perché può orientare correttamente l'atteggiamento autoprescrittivo del paziente e svolgere un ruolo significativo nell'attività di vigilanza sui farmaci da banco.



## Il ruolo dei farmacisti nella riduzione degli eventi avversi (STUDIO)

**OBIETTIVI** : E' noto il ruolo del farmacista nella riduzione degli eventi avversi e degli errori di terapia nei pazienti ospedalizzati.

Alcuni farmacisti statunitensi si sono chiesti se un ruolo analogo potesse essere svolto dal farmacista sul territorio per i pazienti in terapia cronica.

**METODI** : **800 soggetti ipertesi hanno preso parte a due** studi controllati e randomizzati i cui risultati sono stati raggruppati e analizzati. Di questi pazienti 535 avevano una forma complicata (che si accompagnava cioè a uno scompenso cardiaco o ad altre complicazioni cardiovascolari) mentre i restanti avevano un'ipertensione non complicata.

Tutti comunque seguivano le terapie a casa. I soggetti sono stati divisi in due gruppi:

1. al primo gruppo fornivano la terapia farmacisti che erano stati formati e che davano di volta in volta consigli sul farmaco e materiale informativo oltre a tenere aggiornata una scheda computerizzata con tutte le caratteristiche del paziente;
2. al secondo gruppo i farmaci erano dati da farmacisti non formati *ad hoc e senza materiale* informativo o registrazione sul computer. L'esito valutato era la frequenza di effetti avversi e di errori di terapia.

# RISULTATI

## Rispetto al gruppo di controllo (2)

il rischio di qualunque tipo di evento indesiderato era inferiore del 34% nel gruppo gestito dai farmacisti formati (rapporto di rischio 0,66, limiti di confidenza al 95% da 0,50 a 0,88),

- con un minor rischio di eventi avversi da farmaco (rapporto di rischio 0,65, limiti di confidenza al 95% da 0,47 a 0,90),

- di eventi avversi da farmaco prevenibili (rapporto di rischio 0,52, limiti di confidenza al 95% da 0,25 a 1,09)

- e di errori legati all'uso del farmaco (rapporto di rischio 0,63, limiti di confidenza al 95% da 0,40 a 0,98).

# DAL SITO FOFI:

<http://www.fofi.it/farmacovigilanza.php>

## **Breve introduzione alla farmacovigilanza**

Italia la rete nazionale di farmacovigilanza per la raccolta delle segnalazioni è stata istituita con il decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 (e successive modificazioni), in attuazione della direttiva comunitaria di base 2001/83/CE sopra citata. La rete, che fa capo all'AIFA, si compone, oltre che della stessa Agenzia del Farmaco, di Regioni, Unità Sanitarie Locali (ASL), Ospedali e IRCCS, industrie farmaceutiche e di tutti gli operatori sanitari che lavorino in tali settori o in collegamento con il Servizio Sanitario Nazionale (SNN). Tale rete, in estrema sintesi, prevede per l'operatore sanitario (e, pertanto anche per i farmacisti) l'obbligo di trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda (decreto del Ministero della Salute 12 dicembre 2003 - Gazzetta Ufficiale n. 36 del 13/2/2004) al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio che provvede, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento della segnalazione nella banca dati della rete di farmacovigilanza nazionale. Lo stesso decreto fa obbligo di segnalare tutte le sospette reazioni avverse (ADR) osservate, gravi (che provocano il decesso di un individuo, o ne mettono in pericolo la vita, ne richiedono o ne prolungano il ricovero ospedaliero, provocano disabilità o incapacità persistenti o significative o comportano un'anomalia congenita o un difetto alla nascita), non gravi, attese ed inattese (in quest'ultimo caso, quando non sono previste nel riassunto delle caratteristiche del prodotto) da tutti i vaccini e dai medicinali posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dall'AIFA.

Il decreto, tra l'altro, forniva anche una definizione di reazione avversa (la reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche) che deve ora ritenersi superata dopo la direttiva europea 2010/84/UE del 15 dicembre 2010 (che modifica e integra la precedente direttiva 2001/83/CE) che, in accordo con il Consiglio dell'Unione Europea, la modifica al fine di garantire che copra gli effetti nocivi e non voluti conseguenti non solo all'uso autorizzato di un medicinale a dosi normali, ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'uso improprio (es. dosaggi scorretti, errori di somministrazione, di dispensazione) e l'abuso del medicinale. La stessa direttiva evidenzia come sia sufficiente anche solo la sospetta reazione avversa collegata con un nesso causale con il medicinale. Pertanto l'espressione "sospetta reazione avversa" viene utilizzata in tutto il testo in riferimento agli obblighi di segnalazione.

Il nuovo sistema di farmacovigilanza che si è venuto a delineare dopo l'approvazione della direttiva europea 2010/84/UE assegna agli Stati membri aderenti all'UE, attraverso le proprie autorità regolatorie, il compito di fungere da stanza di compensazione per tutte le segnalazioni spontanee di reazioni avverse: gli operatori sanitari e i cittadini devono continuare a segnalare tali casi all'autorità competente (in Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA) la quale provvederà a ritrasmetterle (tutte e non soltanto quelle più gravi) alla banca dati comunitaria EudraVigilance. Gli Stati membri avranno accesso ai rapporti sulle reazioni avverse di EudraVigilance e potranno coinvolgere pazienti e professionisti del settore sanitario nel follow up dei rapporti che ricevono.

## **Come inviare una segnalazione online attraverso il sito della F.O.F.I.**

**La procedura di segnalazione online è riservata ai farmacisti iscritti all'Ordine:** è pertanto necessario essere loggati nel sito [www.fofi.it](http://www.fofi.it) tramite la procedura consueta (inserimento Codice Fiscale).

Una volta loggati, sarà possibile accedere attraverso i link in basso nella pagina principale della farmacovigilanza (selezionare **farmacovigilanza online** nel menù di destra del sito FOFI)

Il sistema permette di:

- a) Compilare una scheda ADR e inviarla direttamente** al responsabile della farmacovigilanza della propria ASL di appartenenza (e in copia al centro di coordinamento nazionale)
- b) Compilare schede ADR, anche in maniera incompleta, e salvarle per una successiva revisione/completamento e invio.** Queste schede saranno accessibili direttamente dalla pagina principale della farmacovigilanza sotto la dicitura "Segnalazioni in attesa".
- c) Consultare l'archivio delle proprie schede di segnalazione inviate.**

Ricordiamo inoltre che per qualunque dubbio, suggerimento o malfunzionamento del sistema di segnalazione, è a disposizione l'indirizzo email del supporto tecnico della F.O.F.I.:

[supporto tecnico@fofi.it](mailto:supporto_tecnico@fofi.it)

[Archivio segnalazioni inviate \(riservato ai farmacisti\)](#)

[Invia una segnalazione - compilazione online scheda ADR \(riservato ai farmacisti\)](#)

Altre schede di segnalazione disponibili per il download (formato PDF)

[Modello segnalazione difetti](#)

[Modello di scheda per la comunicazione di effetti indesiderati dal cittadino](#)

[Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa a prodotti a base di piante officinali e a integratori alimentari](#)

[Scheda di segnalazione eventi avversi da farmaci veterinari](#)

La farmacovigilanza è per molti aspetti il solo mezzo che abbiamo di controllare il comportamento di un farmaco una volta che è entrato nell'impiego clinico corrente, vista anche la difficoltà attuale a condurre studi di Fase IV. Bene ha fatto, dunque, la Commissione Europea a centralizzare e potenziare questa attività. **Con la direttiva n. 2010/84 e il Regolamento n. 1235/2010**, nasce finalmente una banca dati europea delle segnalazioni, l'Eudravigilance, e quindi si semplificherà notevolmente sia il lavoro dell'EMA e delle Agenzie nazionali, ma anche il lavoro dei ricercatori che da sempre si regge soprattutto sulla possibilità di accedere a informazioni complete e, per quanto possibile, sui grandi numeri.

Altrettanto importante è stata la ridefinizione del concetto stesso di reazione avversa, che viene allargato ad alcune circostanze prima non contemplate ma cruciali: **il sovradosaggio, l'uso al di fuori dalle indicazioni, l'abuso e gli errori nella gestione del medicinale stesso, in fasi di prescrizione o di assunzione, per esempio.**

E' evidente che questa concezione allargata della segnalazione costituisce anche un ampliamento del campo di intervento del farmacista, dello specialista del farmaco al quale pervengono le prescrizioni e che è spesso il primo terminale del feedback del paziente che assume il farmaco.

Con la direttiva n. 2010/84 e il Regolamento n. 1235/2010, della CEE.

## *Articolo 24*

1. L'agenzia istituisce e gestisce, in collaborazione con gli Stati membri e con la Commissione, una rete di banche dati e di elaborazione dati (in prosieguo la "banca dati Eudravigilance") al fine di raccogliere informazioni sulla farmacovigilanza dei medicinali autorizzati nell'Unione e consentire alle autorità competenti di accedervi contemporaneamente e di dividerle. La banca dati Eudravigilance contiene informazioni sui sospetti effetti collaterali negativi nell'uomo in caso di uso dei medicinali conforme alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio e di usi non conformi alle indicazioni contenute nell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché su quelli osservati nell'ambito di studi sui medicinali dopo l'autorizzazione o quelli associati all'esposizione professionale.



La stessa direttiva evidenzia come sia sufficiente anche solo la sospetta reazione avversa collegata con un nesso causale con il medicinale. Pertanto l'espressione "sospetta reazione avversa" viene utilizzata in tutto il testo in riferimento agli obblighi di segnalazione.

Il nuovo sistema di farmacovigilanza che si è venuto a delineare dopo l'approvazione della direttiva europea 2010/84/UE assegna agli Stati membri aderenti all'UE, attraverso le proprie autorità regolatorie, il compito di fungere da stanza di compensazione per tutte le segnalazioni spontanee di reazioni avverse: gli operatori sanitari e i cittadini devono continuare a segnalare tali casi all'autorità competente (in Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA) la quale provvederà a ritrasmetterle (**tutte e non soltanto quelle più gravi**) alla banca dati comunitaria EudraVigilance.

Gli Stati membri avranno accesso ai rapporti sulle reazioni avverse di EudraVigilance e potranno coinvolgere pazienti e professionisti del settore sanitario nel follow up dei rapporti che ricevono.

- **Friuli Venezia Giulia**

- **A.U.S.L., ASL, Indirizzo, CAP, Città, Responsabile UFV**

- A.S.S. N. 5 Via Natisone 33057 PALMANOVA UDMillevoi Gabriella

- A.S.S. N.1 Triestina Via Farneto 334100 TRIESTE Broussard Pietro

- A.S.S. N. 2 "ISONTINA" Via V. Veneto 2434170 GORIZIA Civran Bruno

- A.S.S. N.6 "Friuli Occidentale" (territoriale) Via Vecchia Ceramica 133170 PORDENONE Mezzavilla Vicentina

- ASS N. 3 "ALTO FRIULI" Piazzetta Portuzza 133013 GEMONA DEL FRIULI UDCecco Luciano

- ASS. 4 "Medio Friuli" v. Colugna, 50 UDINE UDMarcuzzo Lucrezia

- **I.R.C.C.S., Denominazione, Indirizzo, CAP, Città, Responsabile UFV**

- Centro Riferimento Oncologico Aviano via Pedemontana occidentale, 1233081 AVIANO PnLazzarini Renzo

- ISTITUTO PER L'INFANZIA (Ist. a carattere scientifico) Via dell'Istria 65/134137 TRIESTE Bradaschia Fulvio

## **SISTEMA NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (art. 2, comma 1 e segg.)**

**Fa capo al Dipartimento (dall'agosto 2001: Direzione Generale) per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità (dall'Agosto 2001: Ministero della Salute); tale Direzione:**

- **raccoglie e valuta scientificamente informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali con particolare riguardo alle reazioni avverse, tenendo in debita considerazione il consumo dei farmaci;**
- **raccoglie informazioni su uso improprio e abuso dei farmaci;**
- **promuove e coordina studi e ricerche sull'utilizzazione dei medicinali, farmacoepidemiologia, farmacovigilanza attiva, avvalendosi della collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS); interpreta i dati ottenuti e predispone registri della popolazione per la farmacoepidemiologia;**
- **adotta provvedimenti atti a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari, in collaborazione con le regioni;**
- **provvede a che le notifiche relative a reazioni avverse gravi pervenute alla Direzione siano notificate all'EMA e del responsabile all'immissione in commercio del medicinale coinvolto entro uno specifico lasso di tempo (15 giorni);**
- **mantiene i contatti con l'EMA e con i Centri Nazionali di Farmacovigilanza degli altri Stati Membri della Comunità Europea, con gli organismi internazionali e con le Regioni;**
- **in collaborazione con la Commissione Unica del Farmaco (CUF) e con il Consiglio Superiore di Sanità (CSS) provvede alla relazione annuale da presentare al Parlamento sulla farmacovigilanza;**
- **fornisce all'EMA ed ai Centri Nazionali di Farmacovigilanza degli altri Stati Membri informazioni circa modifiche, sospensioni o revoche delle autorizzazioni di un medicinale determinate da motivi di tutela della salute pubblica. In caso di sospensione determinata da motivi di urgenza l'informazione all'EMA è data al più tardi entro il primo giorno feriale successivo al provvedimento. Le Regioni collaborano con la Direzione nell'attività di farmacovigilanza, provvedendo inoltre, nell'ambito delle loro competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla opportuna formazione degli operatori.**
- **Con la partecipazione dell'ISS, la Direzione organizza riunioni periodiche per esaminare con le Regioni le modalità ottimali per l'attuazione della collaborazione nell'ambito farmacovigilanza.**

- **MODALITÀ E TEMPISTICA PER LA SEGNALAZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE**  
da parte delle Aziende Farmaceutiche (art. 3)
- Ogni Azienda Farmaceutica deve disporre di un Responsabile di Farmacovigilanza laureato in specifiche discipline (medicina e chirurgia, farmacia, chimica e tecnologia farmaceutica, biologia, chimica).  
Il Responsabile di Farmacovigilanza:
  - assicura istituzione e funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni sulle presunte reazioni avverse comunicate al personale della società ed agli informatori medico scientifici siano raccolte ed ordinate in un unico luogo;
  - elabora i rapporti di farmacovigilanza per le Autorità competenti;
  - assicura risposta rapida ed esauriente ad ogni richiesta delle Autorità competenti, fornendo informazioni supplementari ai fini della valutazione dei rischi di un medicinale, ivi compresi i volumi delle vendite;
  - è inoltre tenuto a segnalare alle Autorità competenti ogni reazione avversa grave entro 3 giorni se non prevista nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed entro 6 giorni se prevista; le reazioni avverse non gravi vengono incluse nei Rapporti Periodici da presentare alle autorità ogni 6 mesi per i primi 2 anni dal rilascio dell'autorizzazione, 1 volta l'anno per i 3 anni successivi; in seguito i rapporti vengono inviati ad intervalli di 5 anni unitamente alla domanda di rinnovo dell'autorizzazione.

La **temafloxacina**, un antibiotico fluorochinolonico, fu autorizzata alla commercializzazione nel gennaio 1992. Nell'aprile successivo la FDA aveva già ricevuto alcune segnalazioni di anemia emolitica insorta dopo l'assunzione del farmaco. Entro giugno il numero di casi era salito quasi a 100. La "sindrome da temafloxacina" iniziava dopo alcuni giorni di trattamento e si caratterizzava per la presenza di urine di colore scuro, molto spesso associate a dolore al fianco e a brividi, unitamente ad una tipica caduta della emoglobina. In quasi due terzi dei pazienti si sviluppava una insufficienza renale acuta che obbligava alla emodialisi. Nella metà dei pazienti era presente una moderata epatopatia ed in un terzo una coagulopatia. In un sottogruppo di pazienti la sindrome comparve subito dopo la somministrazione della prima dose del farmaco. Poiché questi pazienti avevano in precedenza assunto lo stesso farmaco, fu possibile stabilire che **l'emolisi era anticorpo mediata**. Sulla base di queste osservazioni, la casa produttrice ritirava il farmaco dal commercio nel giugno 1992, sei mesi dopo la commercializzazione.

## I seguenti tre casi spiegano perché farmaci introdotti sul mercato sono stati ritirati.

La **nomifensina**, un antidepressivo, fu approvata per la commercializzazione negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration (FDA) nel luglio 1985, nove anni dopo l'introduzione sul mercato tedesco ed inglese (1976) e dopo essere già stata prescritta a circa 10 milioni di pazienti in quei paesi. Si avvertivano però i medici statunitensi (riportandolo anche sul foglietto illustrativo) che il farmaco poteva causare una serie di reazioni di ipersensibilità reversibili, quali febbre, epatopatie, eosinofilia ed anemia emolitica. All'epoca erano stati descritti meno di 20 casi di anemia emolitica, tutti non letali. Tuttavia nel 1985 cominciarono ad essere segnalati, in Europa, ripetuti casi mortali di anemia emolitica e la casa produttrice del farmaco il 21 gennaio 1986 ne annunciò il volontario ritiro dal mercato.

Il **mibefradil**, un calcio antagonista capace di bloccare i canali a basso (T) e ad alto voltaggio (L), fu approvato dalla FDA il 20 giugno 1997 in monosomministrazione giornaliera (50 mg) per la terapia dell'ipertensione lieve/moderata e per l'angina pectoris stabile. Entro il mese di dicembre (1997) furono segnalati 20 casi di grave bradicardia (rallentamento o completa riduzione dell'attività del nodo senoatriale) nonché 7 casi di rhabdmiolisi in pazienti in cui il farmaco era stato prescritto in associazione con lovastatina o simvastatina o ciclosporina o tacrolimus. (Il mibefradil inibisce il metabolismo di questi farmaci). L'8 giugno 1998, a meno di un anno dall'introduzione in commercio, la casa produttrice ha annunciato il ritiro del farmaco dal mercato mondiale alla luce delle ripetute segnalazioni di gravi interazioni anche con altri farmaci

# Note Informative AIFA e Comunicati EMEA

**Le informazioni sulla sicurezza dell'uso dei farmaci,  
su farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo  
o inclusi nei nuovi registri AIFA  
e su farmaci innovativi  
vengono comunicati:**

- alle direzioni sanitarie di distretto o di presidio
- alle farmacie distrettuali o ospedaliere dell'ASP
- alle farmacie convenzionate
- alle case di cura private convenzionate che ricadono sul territorio dell'ASP.



## Sanguinamento gastrointestinale: nuovi anticoagulanti a confronto

• Uno studio retrospettivo statunitense coordinato dai ricercatori della Mayo Clinic ha fatto ricorso a OptumLabs, un archivio elettronico in cui convergono i dati sanitari di diverse assicurazioni sanitarie statunitensi, per indagare la sicurezza degli anticoagulanti orali.

**Metodo:** 3 coorti di pazienti con fibrillazione atriale e senza valvulopatia che tra ottobre 2010 e febbraio 2015 erano stati in trattamento con **dabigatran** (inibitore diretto della trombina), **rivaroxaban** e **apixaban** (inibitori diretti del fattore Xa) e ha effettuato confronti testa a testa fra i singoli farmaci (rivaroxaban vs dabigatran, n=31.574; apixaban vs dabigatran, n=13.084; apixaban vs rivaroxaban, n=13.130).

• **Risultati:** L'impiego di **apixaban** si associava a un rischio di sanguinamento gastrointestinale inferiore sia a dabigatran sia a rivaroxaban.

• **Conclusioni:** I risultati dello studio aggiungono, al già noto aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale con i nuovi anticoagulanti orali rispetto al warfarin, un confronto diretto tra i farmaci di questa classe. Secondo gli autori questo dato può essere utile al medico per le scelte terapeutiche più appropriate soprattutto nell'anziano e per discuterle con il paziente.